

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 342

**LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE
PAR L'ASSOCIATION FLUORURE DE SODIUM,
CALCIUM, VITAMINE D.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel BRIANÇON

né le 23 Novembre 1949

à SAULCE (Drôme)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0030

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 342

**LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE
PAR L'ASSOCIATION FLUORURE DE SODIUM,
CALCIUM, VITAMINE D.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel BRIANÇON

né le 23 Novembre 1949

à SAULCE (Drôme)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1969 - N° 262

LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE
PAR L'ASSOCIATION FLUORURE DE SODIUM,
CALCIUM, VITAMINE D.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1969
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel BRIANÇON

né le 23 Novembre 1949

à SAULCE (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. Salle

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur G. VIGNON

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. BRETTE
Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur P. MEUNIER

Travail de la clinique de Rhumatologie du C.H.U. de LYON
(Professeur G. VIGNON)*, du laboratoire de Recherches sur l'histodynamique
osseuse et de la FRA INSERM n° 44 "Pathologie des tissus calcifiés"
(Professeur P. MEUNIER)**, du laboratoire de biochimie phospho-calcique de
l'Hôpital Edouard Herriot (Madame M.C. CHAPUY) réalisé en collaboration
avec :

C. ALEXANDRE
M. ARLOT
C. BRESSOT
C. EDOUARD
J. LAURENT
E. VIGNON

* Pavillon E. Hôpital Edouard Herriot place d'Arsonval - Lyon (3°)

** Faculté Alexis Carrel rue C. Paradin - 69008 LYON

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur G. VIGNON

Au cours de deux semestres passés dans son service, nous avons été marqué par sa forte personnalité. Il a su nous faire profiter de son expérience et de la qualité de son enseignement. Nous sommes fier de compter parmi ses élèves et de pouvoir continuer à travailler à ses côtés.

Aux Membres du Jury :

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Nous avons passé dans son service un semestre d'externe et un semestre d'interne. Nous avons pu apprécier ses qualités humaines, la clairvoyance et la sagesse de ses décisions. Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail bien éloigné de ses préoccupations habituelles.

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Nous avons apprécié la qualité de son enseignement au cours de nos études médicales. Nous le remercions de la gentillesse et de l'honneur qu'il nous fait en jugeant ce travail. Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur P. MEUNIER

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail. Devant la rigueur et l'intelligence de son jugement, mises au service de ses connaissances médicales et de ses qualités d'homme scientifique, nous prenons conscience de la chance que nous avons de travailler à ses côtés. Qu'il reçoive, ici, l'expression de notre profonde admiration.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur A. GARDE
Monsieur le Docteur J. DURANT
Monsieur le Professeur J. PERRIN
Monsieur le Professeur R. BRETTE
Monsieur le Professeur F. LARBRE

Internat :

Monsieur le Professeur J.J. VIALLA
Monsieur le Professeur C. BOURRAT
Monsieur le Professeur J. BRUN (in mēmoriam)
Monsieur le Professeur M. PLAUCHU
Monsieur le Professeur G. VIGNON
Monsieur le Professeur P. MEUNIER
Monsieur le Professeur M. DEVIC
Monsieur le Professeur G. AIMAR
Monsieur le Professeur R. BRETTE
Monsieur le Professeur C. TREPO

INTRODUCTION

L'ostéoporose commune, d'apparence primitive, est une affection extrêmement fréquente qui touche des millions de femmes et dont la fréquence et le coût ne feront qu'augmenter dans les années à venir du fait de l'augmentation régulière de l'espérance de vie. De multiples thérapeutiques ont été proposées pour la traiter, dont le nombre montre bien qu'aucune n'est vraiment satisfaisante. Puisque l'ostéoporose correspond à une raréfaction du tissu osseux en deçà du seuil compatible avec le soutien normal du poids du corps, deux stratégies thérapeutiques principales peuvent lui être appliquées :

- l'une, ancienne, utilisant le calcium, les anabolisants, la vitamine D, les oestrogènes, qui s'est avérée capable de ralentir la perte osseuse, mais qui intervient trop tard chez des sujets ayant déjà franchi le seuil fracturaire.

- l'autre, récente, reposant sur des méthodes capables d'entraîner non plus un ralentissement de la perte osseuse mais une restauration d'un capital osseux normal, c'est-à-dire de positiver rapidement le bilan tissulaire osseux pour faire sortir les malades de la zone de risque. Le fluor paraît capable de remplir cet objectif.

De ce fait, l'idée d'utiliser le fluor remonte déjà à plusieurs années (1961), une exploitation statistique valable des résultats de la littérature est rendue difficile voire impossible, du fait de la grande hétérogénéité des travaux réalisés, portant sur de petits groupes de patients, traités à des doses variables, pendant des durées variables et n'utilisant que rarement une étude histologique quantitative et dynamique précise. Le but de notre travail était de fournir un matériel statistiquement exploitable, qui manque actuellement dans la littérature, en utilisant un traitement standard, à posologie standard chez un nombre important de malades, surveillés par les mêmes méthodes pendant une durée également standard de deux ans.

Ainsi, nous nous proposons d'exposer les résultats cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques que nous avons obtenus chez 55 ostéoporotiques traités quotidiennement pendant 24 mois par l'association de 50 mg de fluorure de sodium, 1 g de calcium et 8000 UI de vitamine D2. Onze malades supplémentaires ont été également inclus dans l'étude, mais leur durée de traitement n'a pas encore atteint deux années. Notre travail porte donc au total sur 66 ostéoporotiques.

Dans une première partie, il nous paraît fondamental de rappeler la définition de l'ostéoporose et la conception moderne de sa physiopathologie. Puis nous exposerons les connaissances actuelles sur la toxicité, le métabolisme, et l'action osseuse du fluor avant de voir les modalités thérapeutiques et les résultats que nous avons obtenus.

CHAPITRE I

- . DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE
- . CONCEPTIONS MODERNES DE SA
PHYSIOPATHOLOGIE

I - DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE

Anatomiquement un sujet est ostéoporotique lorsqu'il possède à l'intérieur des pièces de son squelette une quantité de tissu osseux calcifié inférieure à celle d'une population témoin de même âge et de même sexe (COURPRON et MEUNIER 1978). Lorsque cette réduction du volume du tissu osseux calcifié à l'intérieur de l'enveloppe périostée est telle qu'elle n'est plus compatible avec la fonction mécanique de soutien du squelette, cette ostéoporose anatomique prend une traduction clinique. Des tassements vertébraux atraumatiques ou des fractures spontanées surviennent dès que le seuil fracturaire est franchi. Une telle définition quantitative est valable pour toutes les ostéoporoses sans préjuger de leur étiologie ou de leur mécanisme.

Elle ne peut se concevoir que si l'on peut mesurer la quantité de tissu osseux et si l'on possède les valeurs de référence de sujets témoins.

1 - LA MESURE DE LA QUANTITE DE TISSU OSSEUX

A côté des méthodes radiomorphométriques et densitométriques, l'histomorphométrie osseuse tient une place de choix dans la mesure de la quantité d'os. Elle nécessite un prélèvement osseux obtenu par biopsie iliaque transfixiante avec un trocard de diamètre interne suffisant (au moins 8 mm) (COURPRON 1972). Plusieurs paramètres peuvent être utilisés pour mesurer la quantité d'os suivant que la mesure porte uniquement sur l'os spongieux, sur l'os cortical ou sur l'ensemble de l'os spongieux et cortical. Tous n'ont pas le même intérêt pour l'étude de l'ostéoporose.

Ainsi, si l'on prend en considération la masse osseuse corticale, on note une bonne corrélation entre sa diminution et la présence de fractures du col fémoral (NORDIN et al. 1970). Par contre, elle est très souvent normale chez les sujets présentant des tassements vertébraux. De plus, il n'est pas encore bien établi si sa diminution reflète un réel état pathologique, car si les sujets de 80 ans qui font des fractures du col fémoral ont une masse osseuse corticale inférieure à celle de sujets jeunes, il reste à étudier s'ils ont véritablement une masse osseuse corticale différente de celle de tous les sujets de 80 ans.

De même, si l'on compare la densité osseuse totale (DOT) qui exprime le pourcentage de la totalité de l'espace osseux de périoste à périoste occupé par du tissu calcifié, d'une population témoin à celle d'une population ostéoporotique (l'ostéoporose étant définie par la présence d'au moins un tassement vertébral), on ne note une différence que légèrement significative (BOYCE et al. 1978). La DOT iliaque n'est donc pas un bon reflet de l'état osseux rachidien.

Le paramètre qui reflète le mieux l'état vertébral est le volume osseux trabéculaire iliaque (VTO). Il représente le pourcentage de l'espace spongieux occupé par les travées osseuses. Sa diminution est en bonne corrélation avec la présence d'ostéoporose, celle-ci étant définie par la présence d'au moins un tassement vertébral (BECK et NORDIN 1960, BORDIER et al. 1964, BOYCE et al. 1978, MEUNIER et al. 1973, SISSONS et al. 1967). Ceci est en bon accord avec la structure du corps vertébral où prédomine largement les travées osseuses alors que la corticale y est très mince. C'est donc ce paramètre que nous utiliserons pour définir l'ostéoporose en sachant cependant que s'il reflète mieux cette affection que la DOT, il ne permet pas dans tous les cas et à lui seul de prévoir l'absence ou la présence de tassements vertébraux (BOYCE et al. 1978). Ce bon pouvoir de discrimination du VTO s'applique donc au modèle d'ostéoporose caractérisé par des tassements vertébraux. Il n'est pas prouvé, encore, qu'il s'applique au modèle comportant une fracture spontanée du col fémoral ou des os longs.

2 - LES VALEURS DE REFERENCES

La quantité de tissu osseux ainsi mesurée doit être comparée à celle d'une population témoin de même âge et de même sexe. Les valeurs de référence du VTO ont été établies (COURPRON 1972), à partir de prélèvements nécropsiques osseux, réalisés chez 285 sujets décédés de mort violente (176 hommes et 109 femmes). L'étude du VTO dans une population de sujets ostéoporotiques, présentant au moins un tassement vertébral, a montré une baisse significative de ce paramètre par rapport aux sujets témoins, sauf chez la femme après 60 ans où il existe un important chevauchement entre les valeurs normales et celles des ostéoporotiques. On a pu ainsi définir un seuil fracturaire vertébral qui correspond à la limite inférieure du volume osseux trabéculaire à partir de laquelle surviennent des tassements vertébraux. Le VTO moyen des ostéoporotiques étant de $11 \% \pm 3$ on peut situer ce seuil à 14% (MEUNIER et al. 1973). Enfin, l'étude du volume osseux trabéculaire par tranche d'âge a mis en évidence une diminution de la quantité de tissu osseux avec l'âge chez les sujets témoins, montrant l'existence d'une ostéopénie sénile physiologique.

3 - L'OSTEOPENIE SENILE PHYSIOLOGIQUE

Elle doit être distinguée de l'ostéoporose car elle est asymptomatique, n'entraînant pas en particulier de fracture. Elle correspond à la perte d'os survenant normalement au cours de la vie, et affectant un profil et une ampleur différents chez l'homme et chez la femme (COURPRON 1972) :

. Chez l'homme la diminution de la quantité d'os est linéaire, aboutissant à la perte de 27% du capital osseux spongieux entre 20 et 80 ans.

. Chez la femme après une perte osseuse modérée de 20 à 50 ans, apparaît une accélération très nette entre 50 et 70 ans, où la vitesse de raréfaction est multipliée par 5. La perte osseuse est estimée à 41% du capital osseux spongieux entre 20 et 80 ans.

L'approche physiopathologique de cette ostéopénie physiologique s'est avérée importante dans le démantèlement des ostéoporoses dites "essentiellles". On sait que la quantité d'os à un moment donné est la résultante entre les processus de résorption assurés par les ostéoclastes et les processus d'apposition dus à l'activité des ostéoblastes. On sait aussi depuis FROST (1969) que ces deux processus ne se déroulent pas de manière anarchique dans l'os mais que aussi bien dans l'os spongieux que dans l'os compact, les ostéoclastes et les ostéoblastes sont regroupés en une "unité multicellulaire de remodelage" ou "Basic Multicellular Unit" (BMU), qui sont chacune de véritables unités morphologiques et fonctionnelles. Cette multitude de BMU assure en permanence le remodelage osseux, les processus de résorption précédant toujours les processus d'apposition, et les ostéoblastes venant donc combler les lacunes de résorption creusées dans les travées osseuses par les ostéoclastes. Le résultat de l'activité de chaque BMU est la formation d'un petit paquet d'os ou unité structurale de base (JAWORSKI 1977), ou "Basic Structural Unit" (BSU).

Les données de l'histomorphométrie osseuse permettent d'une part de quantifier ces différentes activités par la mesure du nombre d'ostéoclastes (SCHENK 1969) ; par la mesure des surfaces de résorption ostéoclastiques (SCHENK 1969, SCHULZ et DELLING 1976) ; des surfaces et du volume ostéoïde (MERZ et SCHENK 1970, SCHULZ et DELLING 1976) ainsi que de l'indice d'épaisseur ostéoïde (IEO) (MEUNIER et al. 1975), par la mesure de l'épaisseur moyenne du mur ostéonique (EMM) ou Mean Wall Thickness (MWT) (JAWORSKI 1977, LIPS et al. 1979), mais d'autre part d'en apprécier la dynamique grâce au double marquage par la tétracycline (FROST 1969), produit qui se fixe sur le front de calcification. Ainsi, peut être mesurée la vitesse de calcification et peut être introduit le facteur temps.

La mesure de ces différents paramètres montre chez les sujets témoins :

- d'une part que les surfaces totales de résorption, que l'épaisseur du tissu ostéoïde, apprécié par la mesure de l'IEO, et que la vitesse de minéralisation ne varient pas de manière significative avec l'âge (MEUNIER et al. 1979). Ceci implique une coordination parfaite entre le processus d'apposition ostéoïde par les ostéoblastes et la minéralisation de ce même tissu, processus qui se font donc à la même vitesse. Or la vitesse de calcification est constante avec l'âge (MEUNIER et al. 1979). La vitesse d'apposition ostéoblastique qui lui est égale est donc aussi constante.

- d'autre part, qu'il existe une diminution de l'épaisseur moyenne des BSU avec l'âge. Or, l'épaisseur moyenne du BSU rapportée à la vitesse d'apposition ostéoblastique exprime la durée de vie de la population ostéoblastique considérée. La vitesse d'apposition ostéoblastique étant constante, alors que l'épaisseur du BSU diminue avec l'âge, il en résulte une diminution du rapport $\frac{\text{Ep. BSU}}{\text{vit.d'ap.}}$ et donc une diminution de la durée de vie des ostéoblastes.

Ainsi, chaque BMU fabrique avec le temps une unité structurale de base de moins en moins épaisse du fait d'une diminution de la durée de vie de la population ostéoblastique, alors que l'activité de résorption demeure inchangée. Le bilan de chaque BMU est donc négatif, et la négati-

tivité de la balance osseuse au niveau des travées osseuses du tissu spongieux représente la sommation des pertes osseuses au niveau de chaque BMU. Ainsi, peut se concevoir la physiopathologie de l'ostéopénie sénile physiologique et déjà se dessiner la physiopathologie de certaines ostéoporoses.

II - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'OSTEOPOROSE PRIMITIVE ET DES OSTÉOPOROSES SECONDAIRES

On oppose habituellement les ostéoporoses dites "essentiellles" sans cause décelable et les ostéoporoses secondaires telles que l'on peut les observer dans l'hyperthyroïdie, l'hypercorticisme, au cours de l'immobilisation et diverses autres circonstances.

Théoriquement, on peut émettre cinq hypothèses pour expliquer la perte excessive de tissu osseux (COURPRON et MEUNIER 1977) :

- excès de résorption avec formation N,
- excès de résorption et de formation avec prédominance de la résorption,
- excès de résorption avec diminution de la formation,
- diminution de la formation avec résorption N,
- diminution de la formation et de la résorption avec prédominance de la formation.

1 - LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE PRIMITIVE

L'étude histomorphométrique et dynamique montre une hétérogénéité des ostéoporoses essentielles. Ainsi, peut-on distinguer trois grands types d'ostéoporoses (MEUNIER et al. 1979) :

- les ostéoporoses par augmentation de la résorption osseuse par une augmentation significative des surfaces de résorption. Elles représentent 10 % des ostéoporoses dans le travail de ces auteurs, et associent à l'hyper-résorption une extension des surfaces ostéoïdes d'où leur nom d'ostéoporose à haut niveau de remodelage. Elles s'accompagnent volontiers d'une augmentation de l'hydroxyprolinurie et dans quelques cas, d'une augmentation de la parathormone (MEUNIER et al. 1979, TEITLEBAUM et al. 1976).

- les ostéoporoses par diminution de la vitesse d'apposition ostéoblastique : ce sont les ostéoporoses au cours desquelles la vitesse de calcification est ralentie avec une épaisseur du tissu ostéoïde qui est normale, et où donc l'apposition d'ostéoïde est ralentie. La résorption y est normale, MEUNIER et al. en trouvent 30 % parmi leurs ostéoporotiques.

- les ostéoporoses sans modification des paramètres histomorphométriques si ce n'est une diminution de la quantité d'os : elles représentent dans ce travail 60 % des ostéoporoses essentielles. Elles ont le même profil histomorphométrique que les ostéopénies séniles physiologiques, et ont certainement la même pathogénie. On constate en effet que la déviation standard du volume osseux trabéculaire moyen ne varie pas avec l'âge, ce qui laisse à supposer que tous les individus perdent la même quantité d'os au cours de leur vie. On peut considérer que les individus possédant un capital osseux faible à la fin de leur croissance, sous l'influence de l'ostéopénie sénile physiologique, voient leur volume osseux trabéculaire s'abaisser au-delà du seuil fracturaire et entrent alors dans le cadre de

l'ostéoporose maladie. Ces ostéoporoses représentent l'aboutissement du vieillissement normal d'un os quantitativement insuffisant au départ. Ainsi peut-on expliquer par exemple la rareté de l'ostéoporose du sujet noir, qui possède plus de tissu osseux que le blanc.

2 - PHYSIOPATHOLOGIE DES OSTEOPOROSSES SECONDAIRES (fig. 1)

- Les ostéoporoses par augmentation de la natalité des BMU : telles qu'on les observe dans l'hyperthyroïdie (BORDIER et TUN CHOT 1972, MEUNIER et al. 1972). L'augmentation du nombre de BMU fonctionnant de manière déficitaire sur le plan de la quantité d'os, ne fait qu'accroître d'autant la perte osseuse. Il s'agit d'ostéoporoses à haut niveau de remodelage avec augmentation des paramètres de résorption et d'apposition osseuse.

- Les ostéoporoses par dépression de l'activité ostéoblastique : la résorption étant inchangée, le déficit normal du BMU ne fait que s'aggraver. Ainsi en est-il des ostéoporoses dues à la corticothérapie (CS) ou au syndrome de Cushing. Histologiquement, l'épaisseur de l'ostéoïde est diminuée avec un ralentissement de la vitesse de calcification. L'activité ostéoblastique d'apposition étant donc plus fortement déprimée que la vitesse de calcification.

- Les ostéoporoses associant une augmentation de la résorption osseuse et une dépression de l'activité ostéoblastique. Ainsi en est-il chez certains sujets sous corticoïdes (BRESSOT et al. 1976), qui développent un hyperparathyroïdisme secondaire, la parathormone (PTH) augmentant la natalité des BMU (MEUNIER et al. 1978, TEITLBAUM et al. 1976), ou encore au cours des ostéoporoses d'immobilisation (MINAIRE et al. 1974).

Le traitement de l'ostéoporose doit donc entraîner une récupération du tissu osseux perdu jusqu'à restauration d'un capital normal. La majeure partie des ostéoporoses fait intervenir une dépression ostéoblastique. Stimuler l'ostéoblaste représente donc une des modalités thérapeutiques à priori la plus adaptée.

L'utilisation du fluor en ce sens s'est appuyée d'une part sur les constatations d'une densification osseuse au cours des fluoroses, et d'autre part sur la constatation d'une moins grande fréquence de l'ostéoporose (LEONE et al. 1955) et de fractures vertébrales (BERNSTEIN et al. 1966) dans les régions naturellement riches ou supplémentées en fluor. La première utilisation chez l'homme est le fait de RICH et ENSINCK en 1961 qui traitent des ostéoporotiques alors qu'en 1962, PURVES le donne à des sujets pagétiques. Depuis de nombreux auteurs l'ont utilisé dans le traitement de l'ostéoporose. Cependant, il demeure un certain nombre de réticence à l'utilisation de ce produit qui est surtout connu comme un composé toxique. Avant d'aborder les différents aspects de la toxicité du fluor et de voir ce qu'il faut en penser, nous allons envisager l'aspect actuel de son métabolisme.



CHAPITRE II

. METABOLISME DU FLUOR

I - LE METABOLISME DU FLUOR

Le fluor est un électro-élément très répandu dans la nature puisqu'on le retrouve à la fois dans le règne minéral, le règne végétal et le règne animal où il entre dans la constitution normale de l'os et des dents (BOWEN 1960, HODGE 1964, KELLY 1965, PETERS et SCHORTHOUSE 1964, UNDERWOOD 1962).

La source essentielle du fluor pour la matière vivante est représentée par l'eau de boisson. Les eaux de rivière ont une teneur de 0 à 1 ppm (1 ppm = 1 mg ion fluor/l) mais qui peut atteindre plusieurs dizaines de ppm de fluor dans certaines régions, zones de prédilections des fluoroses (JOLLY 1970). L'eau de mer contient de 1 à 3 ppm de fluor.

1/ L'apport alimentaire en fluor : Il est très variable et est conditionné par la teneur des eaux. Chez un sujet non exposé l'apport est estimé de 0,5 à 1,5 mg de fluor par jour (WHO 1970), LARGENT (1961) estime cet apport de 1,2 à 2,5 mg/jour, suivant la quantité de fluor rajoutée dans les eaux de boisson. Ces valeurs sont en accord avec celles de SANFILIPPO et BATTISTONE (1971) qui trouvent un apport quotidien de 2,2 mg de fluor chez des sujets ayant un apport supplémentaire en fluor de 1 mg/litre d'eau de boisson. La nourriture seule en apporte par elle-même une faible quantité de l'ordre de 0,2 à 0,7 mg/jour (KRAMER et al. 1974, SANFILIPPO et BATTISTONE 1971). On note surtout la richesse du thé qui peut représenter une source d'apport non négligeable puisqu'il contient de 0,2 à 4 ppm de fluor (COOK 1969, HUSDAN 1976).

2/ L'absorption du fluor s'effectue selon trois voies principales :

a/ La voie essentielle est digestive : l'absorption digestive du fluor dépend de la solubilité du composé fluoré. Ainsi distingue-t-on les composés très solubles comme le fluorure de sodium dont l'absorption est de l'ordre de 93 à 97 % (LARGENT 1961), et les composés peu solubles comme le fluorure de calcium ou le fluoroapatite qui ne représenteraient que des sources faibles de fluor (MACHLE et LARGENT 1943, MCLURE et al. 1945). A côté de la solubilité du composé d'autres facteurs conditionnent l'absorption :

- le conditionnement : les sels peu solubles sont absorbés à 90 % lorsqu'ils sont sous forme de suspension et à 70 % sous forme solide. Ainsi le fluorure de calcium est absorbé à 90 % dans de l'eau alors qu'il n'est absorbé qu'à 60 % sous forme solide (MACHLE et LARGENT 1949).

- la présence dans l'alimentation de fer, de phosphate, d'aluminium ou de calcium diminue l'absorption du fluor probablement en donnant des composés moins solubles et en augmentant ainsi l'élimination fécale (BODDIE 1957, LAWRENS et MITCHELL 1941).

- l'hyperacidité gastrique augmente l'absorption du fluor, alors qu'à l'inverse l'hypochlorydrie, la diminue et expose moins aux fluoroses.

b/ A côté de la voie digestive, la pénétration pulmonaire du fluor est prédominante en ce qui concerne les fluoroses industrielles (MACHLE et EVANS 1940, HODGE 1964). L'apparition du fluor dans les urines après une inhalation d'un composé fluoré est très précoce, traduisant une absorption pulmonaire rapide (COLLINGS et al. 1951, LARGENT et al. 1951).

c/ Enfin, il existe une possibilité de pénétration cutanée en ce qui concerne l'acide fluorohydrique.

La modalité d'absorption du fluor la plus habituelle est donc digestive, et c'est cette voie que nous étudierons en ce qui concerne son métabolisme.

Le siège de l'absorption digestive est surtout duodénal et se situe aussi dans la partie supérieure du jéjunum. Il existe une faible absorption gastrique. Dans le cas du fluorure de sodium l'absorption est très rapide, de l'ordre de quelques minutes (ZIPKIN et LIKINS 1957). Elle semble se faire selon un simple mécanisme de diffusion.

Une fois dans le sang une petite partie du fluor est fixée sur les globules rouges, le reste est libre dans le sérum où il n'existe pas de protéines transporteurs (EKSTRAND et al. 1977). La fluorémie dosée par méthode potentiométrique avec électrode sélectif au fluorure de lanthane orion 9609 avec un appareil orion 961 comportant une transcription des résultats par microprocesseur nous a donné au laboratoire une moyenne de $0,022 \pm 0,012$ mg/l avec des extrêmes de 0,008 à 0,061 mg/l chez 30 patients non exposés (eaux de boissons de 0,108 à 0,111 mg/l de fluor). Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux de la littérature (BOITEAU et al. 1978, EKSTRAND et al. 1977, HUSDAN et al. 1976) qui sont de l'ordre de 0,010 mg/l de fluor. Nous expliquons cette différence par l'âge moyen élevé de notre population (supérieur à 60 ans) et la présence du microprocesseur, qui assure la lecture automatique des résultats.

Il n'existe que de faibles variations de la fluorémie au cours du nycthémère chez les sujets non exposés au fluor, chez lesquels la fluorémie peut être considérée comme stable (EKSTRAND 1978, HUSDAN et al. 1976). La fluorémie augmente de manière significative avec l'âge dans les deux sexes (HANHIJARIVI et al. 1974, HUSDAN et al. 1976, PARKINS et al. 1974) mais seulement après 45 ans chez l'homme alors qu'elle augmente tôt et toute la vie chez la femme, (fig. n° 2). Trois facteurs semblent pouvoir expliquer cette augmentation : la diminution de la fonction rénale, l'augmentation de la libération de fluor par l'os et l'augmentation de la prise de thé avec l'âge, qui peuvent être parfois associés. L'insuffisance rénale est un facteur d'augmentation de la fluorémie (EKSTRAND et al. 1977, HANHIJÄRIVI et al. 1974).

3/ La distribution du fluor absorbé : elle se fait très rapidement comme le montrent les études utilisant le F 18 (CARLSON et al. 1960,



Figure n° 2
Corrélation entre la fluorémie (umol/l) et l'âge chez 87 hommes (A) et 49 femmes (B)
d'après Husdan et al. 1976.

DWORKIN et al. 1966, ERICSSON et al. 1961, ERICSSON 1958, HEIN et al. 1956, PERKINSON et al. 1955). A aucun moment la radioactivité plasmatique ne dépasse 10 % de la dose ingérée (CARLSON et al. 1960). La fixation du fluor se fait avec prédilection sur les tissus calcifiés : os, dents, vaisseaux calcifiés. La fixation prédomine sur les os axiaux. Les tissus mous fixent également le fluor mais 3 à 4 fois moins que les tissus calcifiés et seulement de manière transitoire, pendant quelques heures, excepté pour le rein qui est le siège essentiel de l'élimination du fluor. La haute spécificité du fluor pour l'os, sa clearance sanguine rapide, en font avec l'utilisation du F 18 un radioisotope excellent pour l'exploration du squelette. Son utilisation pratique se heurte à un problème de fabrication du fluor 18, qui nécessite un accélérateur de particules et à un problème de détection du rayonnement émis, car le fluor 18 est un émetteur de positrons. Le matériel nécessaire est de fait très coûteux. Il existe enfin un passage transplantaire partiel du fluor.

4/ L'excrétion : elle est avant tout rénale. La clearance du fluor est supérieure à celle du sodium, du chlore et des phosphates mais elle est inférieure à celle de la créatinine (CARLSON et al. 1960). L'élimination est très étroitement dépendante du débit urinaire et diminue fortement lorsque celui-ci se ralentit (EKSTRAND et al. 1977, EKSTRAND 1978). L'influence du pH urinaire sur l'élimination fluorée, qui diminuerait avec l'augmentation de l'acidité (WHITFORD et al. 1976) n'a pas été retrouvée par EKSTRAND (1978). Le fluor filtré est en grande partie réabsorbé et il existe une sécrétion fluorée tubulaire encore mal connue.

Le dosage de la fluorurie pratiquée par méthode à électrode spécifique chez 29 sujets non exposés nous a donné une moyenne de $0,282 \pm 0,148$ mg/24 heures avec des extrêmes allant de 0,055 à 0,735 mg/24 heures. Ces résultats sont en bon accord avec ceux de la littérature (BOITEAU et al. 1978).

A côté de l'élimination rénale, il existe une faible élimination intestinale, salivaire, sudorale et mammaire lors de la lactation.

II - ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE DU FLUOR

1 - TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons réalisé une étude de la pharmacocinétique du fluor sous la forme de fluorure de sodium (FNA) à partir d'une prise unique d'une gélule de 25 mg.

a/ Matériel et méthodes

Dix sujets ont été concernés, 5 hommes et 5 femmes. La moyenne d'âge était de 26,3 ans avec des extrêmes de 20 à 33 ans. Tous résidaient dans une zone non exposée au fluor, dont la teneur de l'eau de boisson n'excède pas 0,100 mg/l. Tous présentaient une fluorémie de base normale (N du laboratoire : $0,22 \pm 0,12$ mg par litre).

Chaque sujet a absorbé à jeun une gélule de 25 mg de fluorure de sodium à délitement duodénal, soit 11 mg de fluor ion.

La fluorémie a été dosée par méthode à électrode spécifique à 1/2 heure, une heure, deux heures, trois heures, quatre heures, cinq heures, six heures et sept heures. Un dernier prélèvement a été réalisé à la 24ème heure.

b/ Résultats (figure n° 3)

Chez tous nos sujets, le pic de la fluorémie a été obtenu à la première heure. Il est en moyenne à 0,314 mg/l, avec des extrêmes allant de 0,216 à 0,483 mg/l. On ne note pas de différence entre les deux sexes (0,325 mg chez l'homme, 0,300 mg chez la femme) mais nous avons affaire à de petits échantillons. Il est à signaler que à une demi-heure de la prise du fluor, le maximum de fluorémie se situe à 0,033 de moyenne avec des extrêmes de 0,025 à 0,050 et donc peu différent de la valeur normale.

La décroissance plasmatique de la fluorémie se fait selon une courbe exponentielle. L'équation de décroissance est :

$$Y = 0,39. e^{-0,21 \times t} \quad (r : 0,85 - p < 0,01).$$

La demi-vie apparente obtenue est de 3 heures et 6 minutes. A la 24ème heure, après la prise, la fluorémie est pratiquement revenue à la normale chez tous nos témoins (moyenne 0,042 mg/l). La tolérance du fluorure de sodium ainsi présenté en gélule a été excellente.

2 - COMPARAISON DES RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

Nos résultats sont en bon accord avec ceux de CARLSON (1960), de EKSTRAND (1977) et de HENSCHLER et al. (1975). La différence entre le délai de survenue du pic de fluorémie qui est à une demi heure pour EKSTRAND et à une heure dans notre étude tient à une différence de présentation. EKSTRAND utilise du fluorure de sodium en tablette alors qu'il s'agit de gélule dans notre travail. La survenue du pic de fluorémie à la première heure correspond au délai de digestion de l'enveloppe. Nous avons étudié chez deux volontaires la fluorémie après la prise du contenu de la gélule sans le

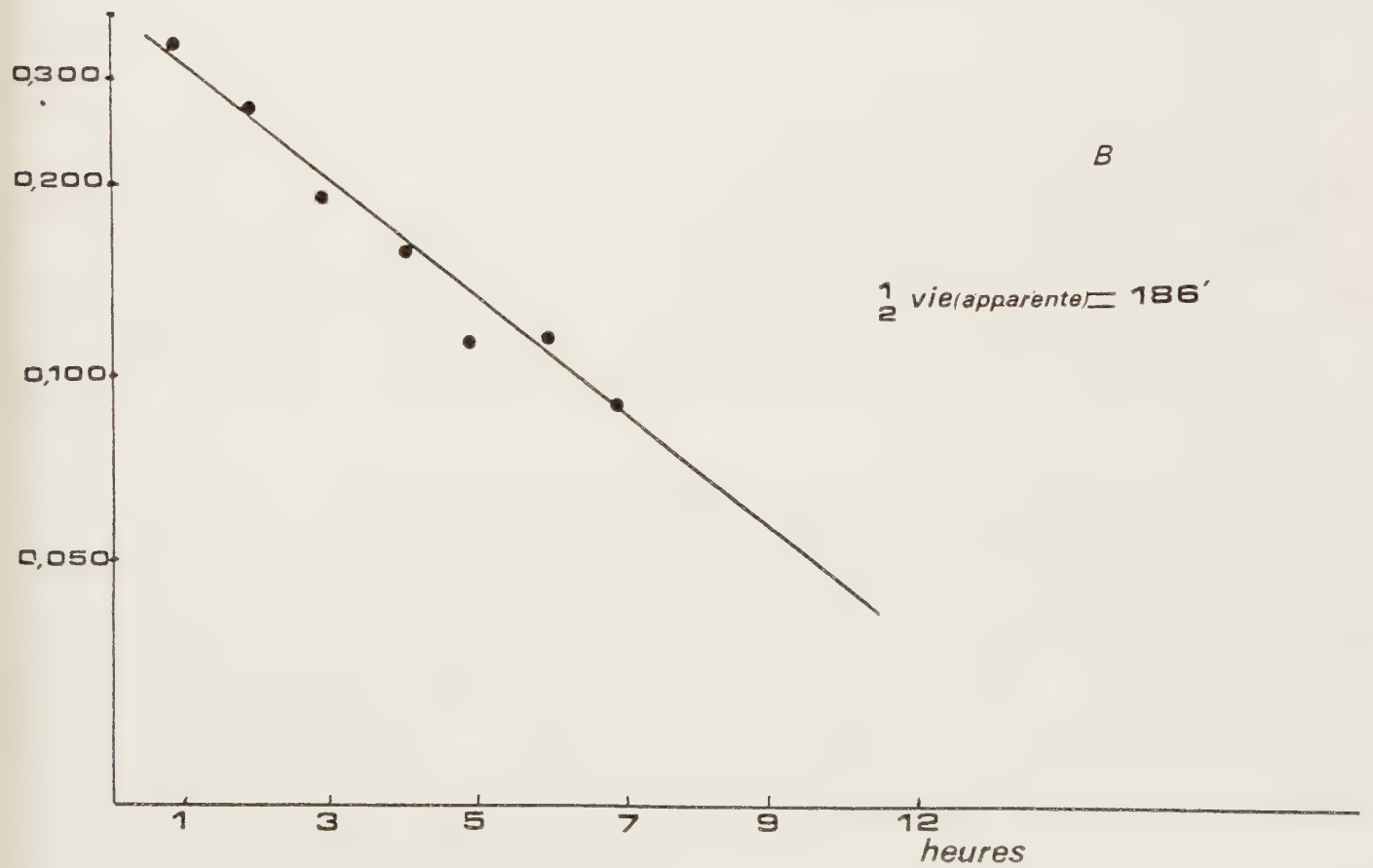
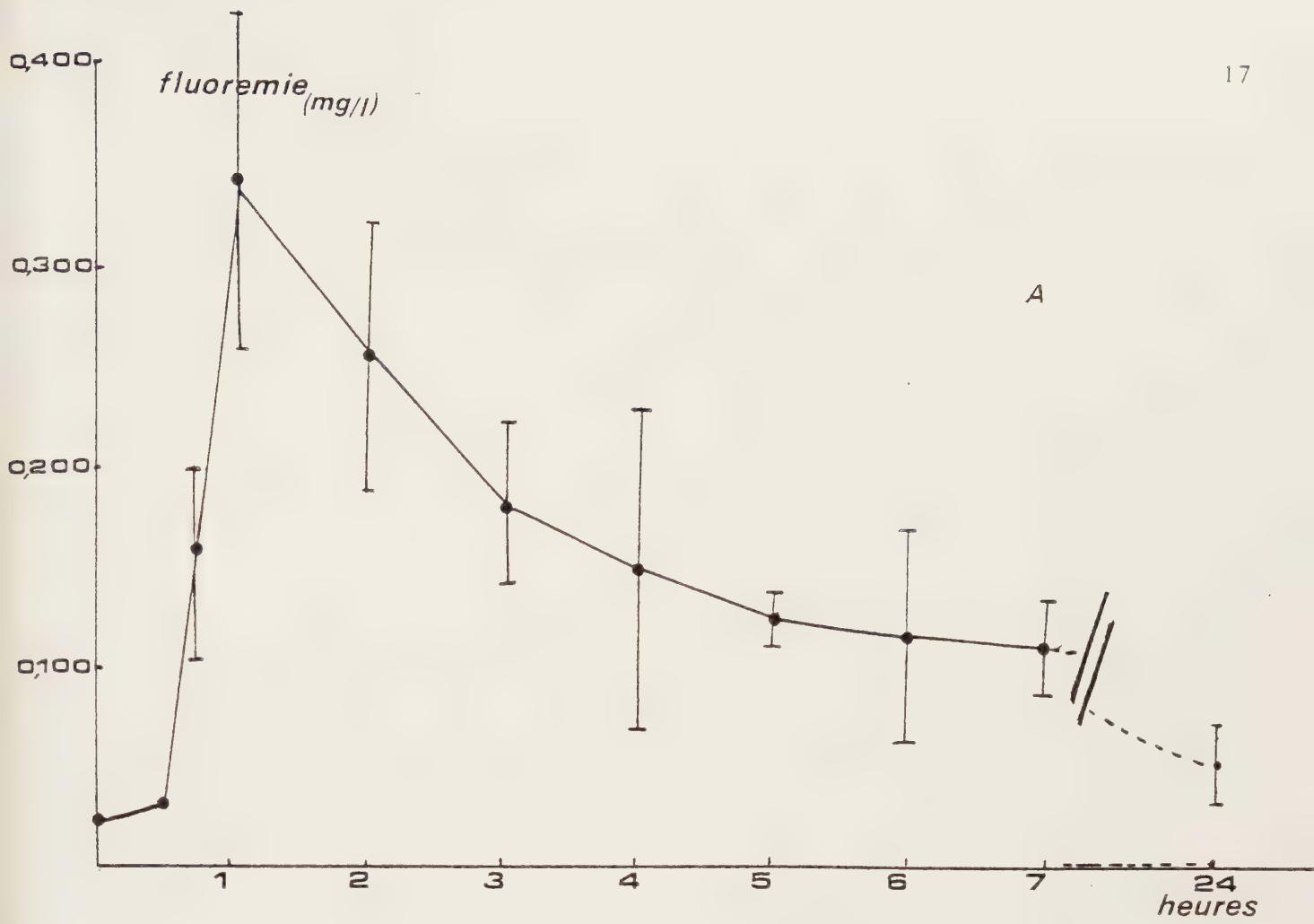


Figure n° 3

: évolution de la fluorémie après une prise unique d'une gélule de 25 mg de FNa (11 mg de fluor ion).

: courbe de décroissance plasmatique du fluor dans le temps.

contenant. Le pic de fluorémie est survenu une fois à 20 mn et une fois à 40 mn et atteint des taux très élevés (0,620 mg/l et 1,510 mg par litre). La tolérance d'une telle prise a été très mauvaise avec apparition de nausées importantes. Si l'on peut à la rigueur dans notre étude décrire une décroissance plasmatique bi exponentielle de la fluorémie avec le temps, l'absence de prélèvement au-delà de la 7ème heure et jusqu'à la 24ème heure ne nous permet pas de décrire une troisième phase de décroissance décrite par EKSTRAND (pour une prise de 10 mg) avec une demi-vie de 11 heures. Cette phase exprime un état d'équilibre entre le fluor plasmatique et le fluor osseux. La demi-vie apparente de 3 heures 6 minutes que nous avons obtenue est tout à fait en accord avec les résultats de HENSCHLER et al. (1975), (demi-vie = 4 heures), pour des doses de fluor de 30 à 100 mg en prise unique et avec celles trouvées par EKSTRAND et al. (une demi-vie de 2 à 9 heures pour la 2ème phase de décroissance plasmatique de la fluorémie).

Déjà, ces données pharmacocinétiques montrant une demi-vie assez brève du fluor justifient un fractionnement des prises au moins en deux fois, lorsqu'il s'agit de fluorure de sodium. BECKER (1978) étudie la pharmacocinétique d'une forme retard du fluorure de sodium après une prise unique et des prises biquotidiennes, de 40 mg FNa (18,1 mg F). L'absorption est estimée à 86 %, donc moins bonne que le fluorure de sodium en solutions aqueuses (93 à 97 %), l'élimination urinaire à 50 % environ, de la dose absorbée et la rétention osseuse à 61 % de la dose absorbée ou 53 % de la dose prise, pour une prise unique. La montée du fluor sanguin est lente, puisque la fluorémie n'est que deux fois plus élevée que la normale au bout de deux heures et onze fois plus au bout de 6 heures après la prise atteignant 0,156 mg/l. La fluorémie persiste nettement supérieure à la normale au bout de 24 heures et se situe encore à 0,032 mg/l à la 32ème heure (N : 0,015mg/l).

Une telle présentation aurait l'avantage de donner un taux de fluorémie plus stable et plus prolongé et d'éviter les pics élevés qui seraient responsables des effets secondaires. On peut rapprocher de ces données les travaux de ERICSSON (1969 - 1972) qui s'ils confirment chez le rat l'inhibition de l'utilisation du fluorure de sodium associé au calcium démontrent une bonne utilisation du monofluorophosphate ($\text{Na}_2\text{P}_3\text{O}_7$ F) de sodium qui, avec le calcium, donne du fluorophosphate de calcium nettement plus soluble dans l'eau que le fluorure de calcium. Si le pic de fluorémie obtenu avec le $\text{Na}_2\text{P}_3\text{O}_7$ F + Ca est beaucoup plus bas que le pic obtenu avec du FNa seul, la rétention osseuse est aussi bonne si ce n'est supérieure.

A côté de l'étude du devenir d'une prise unique de fluor, quelques travaux ont été consacrés à l'étude du métabolisme du fluor en prises répétées et à l'établissement de la balance fluorée. EKSTRAND et al. (1977) étudie la pharmacocinétique du fluor après des prises répétées soit toutes les 6 heures de 3 mg de fluor ion soit toutes les 12 heures de 4,5 mg de fluor ion. Il obtient des fluorémies plus stables qu'avec une prise unique, oscillant entre 0,054 et 0,088 mg/l. Le pic de fluorémie est plus élevé après la prise du matin qu'après la prise du soir. Le taux d'équilibre cinétique moyen du fluor dans le sang, dépend de l'importance quantitative de la prise et de sa fréquence. La fluorémie augmente rapidement après l'absorption, puis 50 % de la dose de fluor prise se retrouve quotidiennement dans les urines, ce qui est également retrouvé par la plupart des auteurs (AHRENS 1970, BECKER 1978, BOITEAU et al. 1979, HODGE et ROCHESTER 1961, SPENCER et al. 1970).

La différence entre le fluor absorbé et le fluor éliminé dans les urines pouvant être identifiée au fluor fixé sur l'os, on peut facilement en déduire la rétention fluorée. Celle-ci est en fait très étroitement dépendante de l'état de saturation du squelette en fluor.

III - REGULATION DU METABOLISME DU FLUOR ET BALANCE FLUOREE

La régulation du métabolisme du fluor fait intervenir principalement le rein et le tissu osseux.

Si les premiers travaux de SINGER et ARMSTRONG (1960) semblaient montrer une absence de variation de la fluorémie pour un apport de fluor allant jusqu'à 5 ppm, supposant l'existence d'un mécanisme de régulation très efficace, l'introduction des méthodes de dosage par électrode spécifique démontre l'existence de variations notables de la fluorémie d'une heure à l'autre, surtout lorsqu'il existe une exposition fluorée (EKSTRAND 1978, GUY et TAVES 1973). La stabilité de la fluorémie dans le nyctémère n'existe que pour des taux bas. De même, si pour certains auteurs (MACHLE et al. 1942) chez un sujet exposé à des taux faibles de fluor, tout le fluor absorbé est éliminé dans les urines, la constatation d'une augmentation de la fluorémie avec l'âge (HANHIJÄRIVI 1974, HUSDAN et al. 1973, PARKINS et al. 1974) ainsi que celle d'une augmentation du fluor osseux qui est multiplié par 4 de 20 à 80 ans (PARKINS et al. 1974, WEATHERELL et HARGREAVES 1966), chez des sujets non exposés montre bien l'existence d'une rétention fluorée. Il existe une étroite corrélation entre le fluor plasmatique et le fluor osseux telle que pour PARKINS et al. (1974) 0,017 ppm de fluorémie correspondant à 1 000 ppm de fluor dans l'os.

Les différents travaux étudiant la balance fluorée, ont été réalisés chez des sujets supplémentés d'une manière habituelle en fluor dans l'eau de boisson. Pour SPENCER 1970 la rétention fluorée osseuse est estimée à 40 % de la dose prise quotidiennement que l'exposition soit de 4,4 mg par jour ou de 13,8 mg/jour d'ion fluor. BECKER (1978) utilisant du fluor retard trouve une rétention de 53 % de la dose prise après une prise unique et de 50 % après des prises bi-quotidiennes. Cependant, si l'exposition au fluor devient chronique, au bout de plusieurs mois ou années, l'élimination urinaire augmente jusqu'à devenir identique à la quantité de fluor absorbé lorsque l'os est totalement saturé (AHRENS 1970, BECKER 1978, HODGE et ROCHESTER 1961). L'élimination fécale elle, n'est pas modifiée et n'excède pas 6 à 10 % du fluor pris (AHRENS 1970, MACHLE et LARGENT 1942, MCLURE et al. 1945, SPENCER et al. 1970).

Nous mêmes avons étudié la fluorémie et la fluorurie chez nos ostéoporotiques prenant 50 mg de fluorure de sodium par jour soit 21 mg d'ion fluor, pendant deux mois.

La fluorémie (figure n° 4) semble atteindre rapidement un plateau qui existe au moins dès le troisième mois (nous n'avons pas de dosage plus précoce), et qui oscille entre 0,140 et 0,190 mg/l de sang tout au long des deux ans de surveillance avec des extrêmes allant jusqu'à plus de 0,450 mg/l.

La fluorurie (figure n° 5) augmente avec le temps puisqu'elle passe de 3,80 mg au premier semestre (N = 9), en moyenne, à 6,2 mg au deuxième semestre (N = 17) puis à 7,2 (N = 10) au troisième semestre et atteint 7,6 mg/24 heures (N = 17) en fin de traitement.

Les valeurs extrêmes sont de 19,4/24 heures au 19ème mois et de 1,4 mg/24 heures au 6ème mois.

Ces dosages ont été réalisés chez des patients habituellement non supplémentés en fluor ce qui explique peut être que l'élimination urinaire n'atteint les 40 à 50 % de la dose absorbée trouvés par les autres auteurs, qu'au bout du 2ème semestre, du fait d'une rétention osseuse supérieure au début.

Ainsi, lors d'une prise unique ou lors de prises répétées de fluor, il existe une élimination urinaire rapide d'environ 40 à 50 % de la dose de fluor absorbée. Le reste du fluor se fixe sur l'os avec une demi-vie d'incorporation rapide de quelques heures, au niveau des cristaux d'apatite. Le fluor ainsi fixé peut être libéré lorsque l'exposition cesse, mais d'une manière très lente avec une demi-vie de l'ordre de 4 ans (LARGENT 1959). Ceci explique l'augmentation du fluor osseux avec l'âge et la possibilité de son augmentation lors d'exposition modérée. Ceci explique aussi que le fluor osseux reflète l'exposition fluorée des décennies précédentes (ERICSSON et al. 1973, PARKINS et al. 1974).

En résumé : la source essentielle de fluor est représenté par l'eau de boisson, et l'absorption en est donc avant tout digestive. L'apport quotidien variera avec la teneur des eaux mais est estimé à des taux de 0,5 à 2 mg/jour chez un sujet non exposé. L'absorption en est rapide et le fluor se retrouve libre dans le sang. Une partie est éliminée dans les urines, le reste étant fixé sur l'os qui est le seul organe à le concentrer de manière durable. Les quantités de fluor respectivement fixées sur l'os et éliminées dans les urines sont estimées à environ de 40 à 50 % de la dose absorbée en sachant qu'elles dépendent de l'état de saturation de l'os. La fluorémie est fonction de l'absorption, elle-même liée à la solubilité du composé administré, de la fonction rénale dont l'altération se traduit par augmentation du fluor sanguin, de la captation osseuse fonction du degré de saturation.

La demi-vie brève du fluor sanguin justifie le fractionnement des prises lorsqu'il s'agit du fluorure de sodium. L'utilisation de forme retard évitant les pics de fluorémie, donnant des taux moins élevés mais plus prolongés et une rétention osseuse au moins égale à celles entraînées par les formes habituelles, pourrait avoir un certain intérêt en thérapeutique.

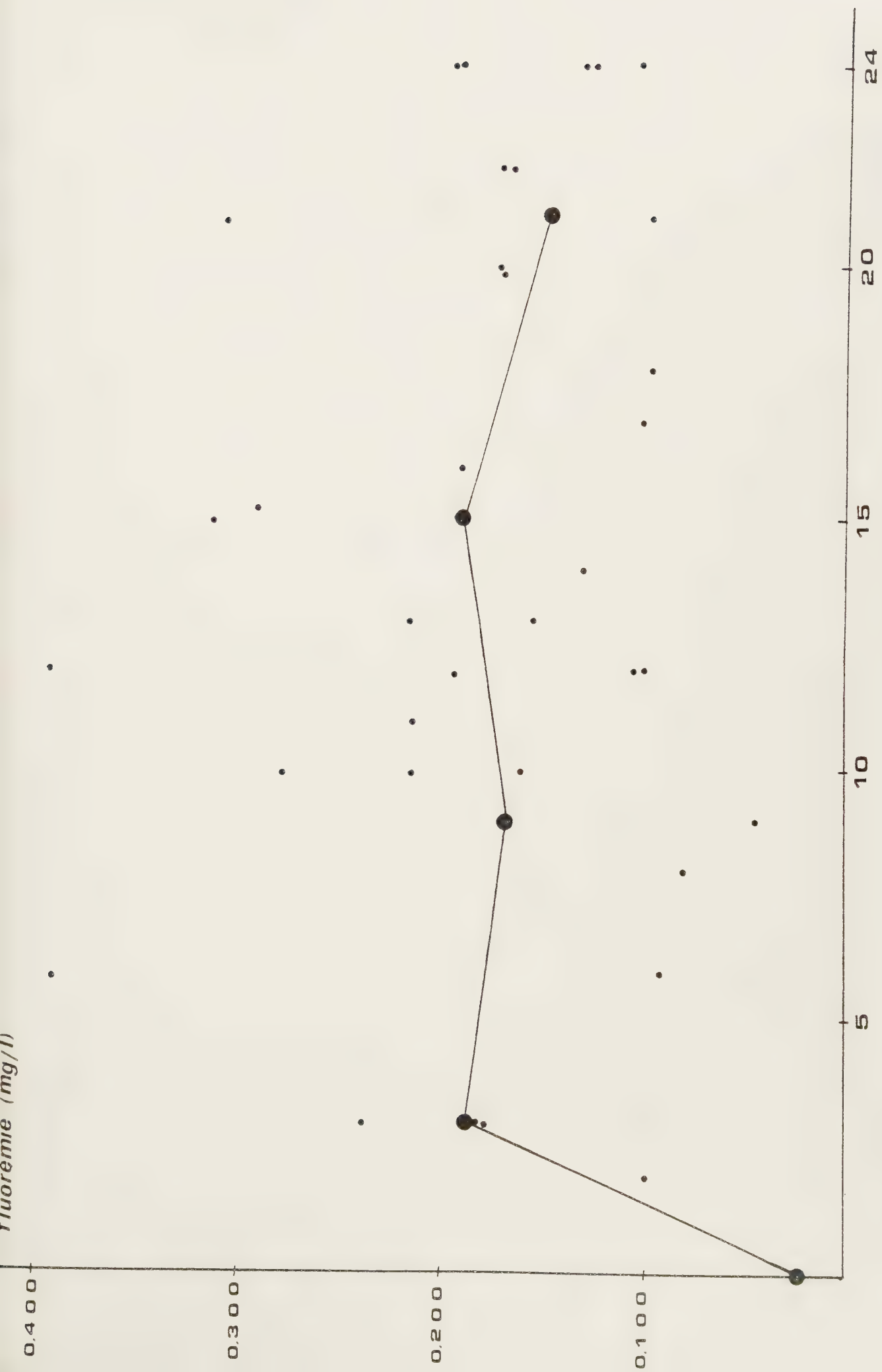
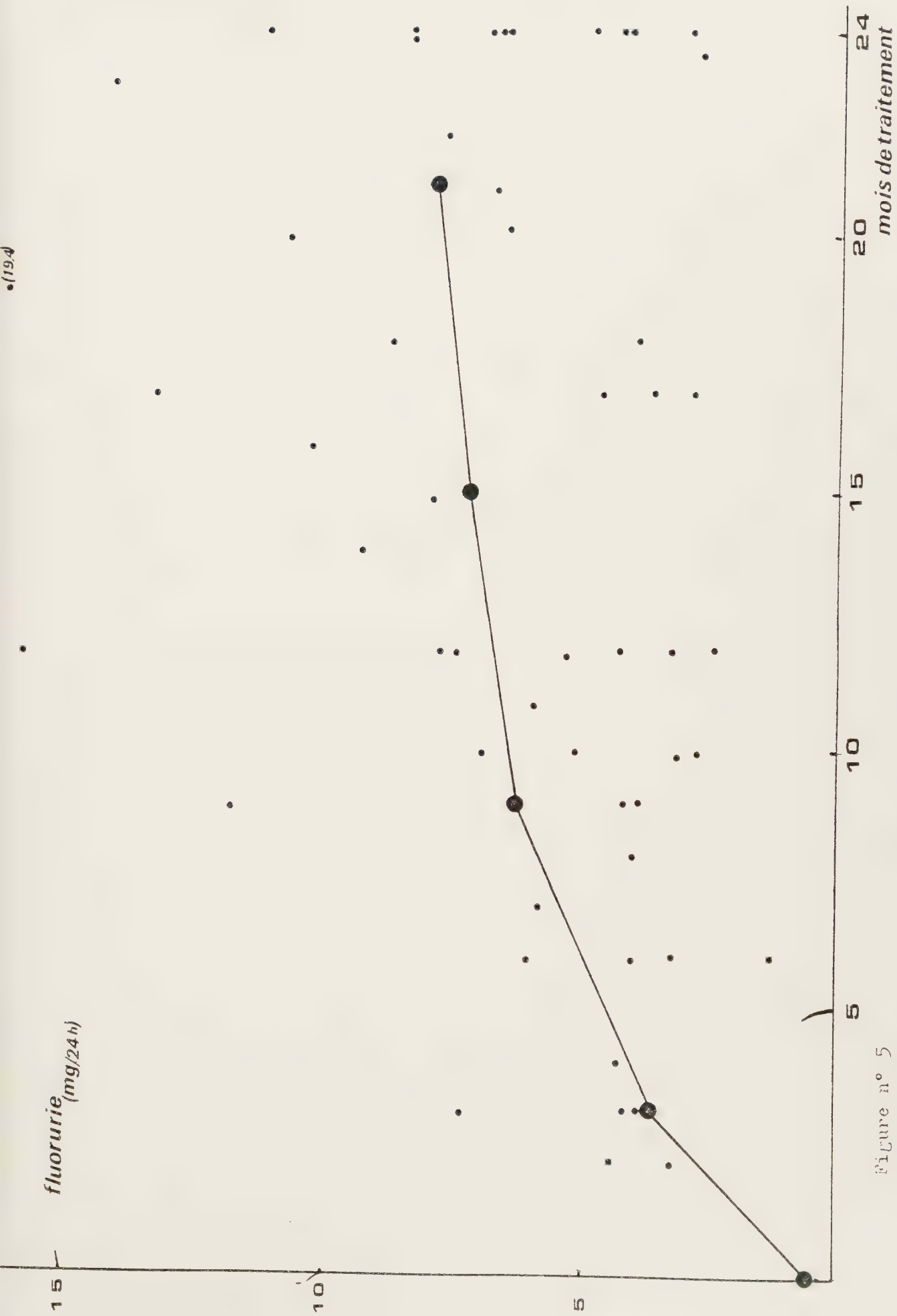


Figure n° 4
Évolution de la fluorémie chez les ostéoporotiques traités par l'association
FNa + Ca + vit. D.



CHAPITRE III

. EFFETS TOXIQUES DU FLUOR - LA FLUOROSE

I - EFFETS TOXIQUES DU FLUOR

Les fluoroses représentent l'expression de la toxicité chronique du fluor surtout au niveau des dents et de l'os. Avant de les envisager, il nous faut passer en revue la toxicité du fluor au niveau des principaux viscères et grandes fonctions de l'organisme.

A - LA TOXICITE AIGUE

- La dose lethale se situe entre 5 et 10 g de fluorure de sodium soit 2,5 à 5 g de fluor soluble pris en quelques heures. Le tableau clinique est fait de troubles digestifs, de crampes puis apparaît un collapsus cardiovasculaire et une défaillance respiratoire, entraînant la mort (HODGE and SMITH F.A 1972). Un accident récent, de ce type, a été observé dans un laboratoire d'analyses médicales lors de l'absorption, par erreur, de fluor à la place de sucre pour la réalisation d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée. L'action du fluor se fait surtout au niveau des systèmes enzymatiques, en particulier ce qui ont un cation metal comme cofacteur. En complexant ce cation, le fluor à des doses de 10^{-3} moles inhibe la réaction enzymatique (BELL et al. 1970).

- La toxicité aiguë rénale : donne une insuffisance rénale à diurèse conservée avec histologiquement des lésions de dégénérescence graisseuse et de ballonnisation cellulaire (JANKAUSKAS 1974). Certains accidents de ce type ont été observés lors d'anesthésie avec du méthoxyflurane (MAZZE et al. 1972).

B - LA TOXICITE CHRONIQUE

La toxicité chronique au niveau dentaire et osseux sera envisagée dans le cadre des fluoroses.

1/ Toxicité rénale

Les données expérimentales sont contradictoires à ce sujet. Cependant, la plupart des auteurs n'observent qu'inconstamment des lésions rénales chez l'animal et ceci pour des doses quotidiennes élevées de fluor de l'ordre de 50 à 100 ppm dans l'eau de boisson (LIM et al. 1975, RAMSEYER et al. 1957, TAYLOR et al. 1965, TEMPESTINI et PAPALARDO 1965). Les altérations décrites par RAMSEYER en 1957 pour des doses faibles chez le rat sont en fait des lésions habituelles du vieillissement chez cet animal (BOSWORTH et MAC LAY 1962).

Chez l'homme, il n'a pas été observé d'insuffisance rénale lors d'exposition prolongée hydrotellurique ou industrielle au fluor (DINMAN et al. 1976, GEEVER et al. 1978, KALTREIDER et al. 1972, JANKAUSKAS 1974). La société américaine de néphrologie ne retient pas de toxicité rénale du fluor (Chronique O.N.S. 1972).

2/ Toxicité thyroïdienne

Initialement accusé d'entraîner des insuffisances thyroïdiennes par déplacement des iodures au niveau de la glande thyroïde, le fluor n'est plus reconnu comme générateur de telles affections qui sont en fait observées dans les régions carencées en iode (CRAWFORD 1972, DAY et POWELL-JACKSON 1972, DEMOLE et al. 1951, GEEVER et al. 1958).

3/ Toxicité hématologique

Aucune anémie n'a été observée chez l'homme même lors d'exposition à des doses élevées de fluor, dans la mesure où l'alimentation est normale (AGATE et al. 1949). Dans quelques cas de fluoroses hydrotelluriques (ROHOLM 1937), une anémie a été rapportée mais il s'agissait toujours de sujets dénutris. Il est à signaler qu'expérimentalement CASS en 1961 a obtenu une anémie chez l'animal mais avec des doses de fluor de 100 ppm/jour dans l'eau de boisson. Cependant, les formes très condensantes des fluoroses peuvent être responsables d'une anémie par étouffement médullaire.

Nous en avons observé 1 cas au laboratoire d'histodynamique osseuse (Pr MEUNIER), chez un patient de 58 ans qui présentait une fluorose hydro-tellurique et qui avait absorbé pendant plusieurs années du fluor pour ses dents. Il présentait une arthrose condensante massive, une fluorémie à 2,135 mg/l (N = 0,250 mg/l) et une teneur de l'os en fluor à 0,162 g F⁻/100 g os. La biopsie osseuse montrait un VTO à 39 % et la biopsie médullaire confirmait l'étouffement des lignes sanguines.

4/ Action sur la reproduction

Si chez le rat et le bétail à doses très élevées, (60-100 ppm/jour) le fluor peut entraîner des troubles de la reproduction, aucune incidence n'a été signalée chez l'homme (HODGE et SMITH 1977). Par contre, la carence en fluor entraîne une diminution de la fertilité chez la souris (MESSER et al. 1973).

5/ Action carcinogénétique et mutagénique

Si une augmentation de la mortalité par cancer dans les régions supplémentées en fluor a été discutée (YIAMOUYIANNIS et BURK 1976, 1977), l'Institut National du Cancer (1977), les travaux de DOLL (1977) et TAVES (1977) ainsi que les travaux antérieurs de KINLEN (1975) et HOOVER (1976) infirment une incidence du fluor sur la mortalité par cancer.

De même, la plupart des travaux (JAGIELLO et LIN 1974, LEONARD et al. 1977) ne trouve pas d'altération chromosomique sous fluor, et aucune relation avec le mongolisme ne peut être retenue (BERRY 1962).

II - LES FLUOROSSES OSSEUSES

L'existence des fluoroses osseuses représente un des arguments qui a amené à utiliser le fluor dans le traitement de l'ostéoporose. Elles expriment de manière caractéristique la toxicité chronique du fluor puisqu'elles s'observent lors d'exposition prolongée de plusieurs années.

Les premières publications de fluoroses humaines remontent à MOLLER et GUDJONSON en 1932, à VELU qui décrit en 1933 le Darmous et à SPEDER en 1936. Mais l'affection était déjà connue de longue date puisque la fluorose animale a été étudiée dès 1912 chez la vache par BERTOLUCCI et que les premières fluoroses expérimentales ont été réalisées chez le chien par BRANDT et TAPPENIER en 1891.

A - ON DISTINGUE QUATRE TYPES PRINCIPAUX DE FLUOROSE

1/ Les fluoroses hydrotelluriques

dues à une absorption prolongée d'eau riche en fluor, elles ont été rapportées d'abord par SCHORTT en Inde et SPEDER au Maroc puis dans de nombreux pays : U.S.A., Argentine, Afrique du Nord, Japon, Equateur, Chine, Sicile, et ont fait l'objet de nombreux travaux (JOLLY 1970, MANIGAND 1971, OCKERSE 1946, PINET 1962, SINGH et al. 1963, TEOTIA et al. 1973, WEIDMAN et WEATHEREL 1959).

La teneur en fluor de l'eau de boisson responsable de la fluorose est très variable, puisqu'elle varie de 2 à 46 ppm et si l'on a observé en Inde des fluoroses pour un taux de fluor de 3,5 ppm (JOLLY 1970) à l'inverse certaines régions des U.S.A. contiennent jusqu'à 8 ppm de fluor dans l'eau sans être des zones de fluorose (LEONE et al. 1955). De plus, pour une même intoxication chronique au fluor, tous les individus ne font pas de fluorose. Il est donc évident que plusieurs facteurs interviennent dans la genèse de l'affection, parmi lesquels sont surtout retenus la malnutrition, le travail physique, la teneur en calcium et en magnésium de l'alimentation et la quantité d'eau de boissons absorbées. Les fluoroses ne s'observent qu'au bout d'une exposition de plusieurs dizaines d'années. Ainsi ne les voit-on que rarement avant 30 ans.

2/ Les fluoroses industrielles

Sont la conséquence de l'utilisation importante du fluor dans de très nombreuses industries telles les industries de l'aluminium, du beryllium, du verre et des émaux, des réfrigérants, des extincteurs... Leur description remonte à 1932 par MOLLER et GUDJONSON, puis pas SPEDER en 1936. Elles résultent d'une absorption digestive et/ou pulmonaire du fluor.

Elles ont fait l'objet de nombreux travaux récents (BOILLAT et al. 1976, CZERWINSKI 1978, DERRIBERY et al. 1963, FRANKE et al. 1971, GOTLIB et al. 1971, MAILLARD et al. 1975, VISCHER et al. 1970).

3/ Les fluoroses de voisinage

Observées tout d'abord chez la vache se nourrissant de fourrage chargé de fluor, elles ont été signalées chez l'homme en 1967

(HERBERT). Elles touchent les êtres vivants à proximité des usines utilisant le fluor. L'insuffisance rénale est un facteur favorisant de leur génèse.

4/ Les fluoroses au vin

D critent par SORIANO et MANCHON en Espagne en 1966, elles sont dues à l'utilisation du fluor pour la fermentation des vins. Elles touchent les éthyliques chroniques et le plus souvent des dénutris.

5/ Enfin, il faut signaler un cinquième type de fluorose la fluorose médicamenteuse rapportée récemment par PROST et al. 1978 et liée à la prise prolongée de Nifluril. Cet anti-inflammatoire contient trois atomes de fluor par molécule et un gélule à 250 mg apporte 50,5 mg de fluor ion. La prise prolongée dans les deux cas rapportés (respectivement 8 et 10 ans)   doses de 750 à 1000 mg de Nifluril a entraîné une ostéocondensation chez des patients cortison s de longue date (15 ans et 21 ans) sans que l'on observe de tassements vertébraux. Nous avons rapport , récemment, un autre cas (MEUNIER et al. 1979) chez une patiente de 35 ans atteinte d'une polyarthrite rhumato ide et traitée pendant 8 ans par des cortico ides (3 mg/jour) et des doses de 800 à 1500 mg de Nifluril chaque jour. Cette patiente présentait une densification du rachis, du bassin, des côtes, du c r ne, et   un degré moindre des membres, toutes atteintes asymptomatiques. Une biopsie osseuse pratiquée au niveau de la crête iliaque montrait une augmentation du VTO   36 % ($N = 21 \pm 3,2$ %) et augmentation des paramètres ost o ides (surfaces ost o ides = 76 %, $N = 11,3 \pm 6,8$ %, Volume ost o ide = 11,5 %, $N = 2 \pm 1,2$ %), modifications en accord avec le diagnostic de fluorose ; le diagnostic était confirmé par le dosage de la fluorurie élevée à 2,26 mg/l ($N : 0,8$ mg/l) et du fluor osseux à 0,32 mg fluor ion % ($N : 0,05$ à 0,25 ng %).

B - ASPECTS CLINIQUES DES FLUOROSSES

Les manifestations cliniques n'apparaissent qu'après un délai en général supérieur à 10 ans d'exposition. Les deux organes cibles du fluor sont les dents et l'os.

1/ L'atteinte dentaire

Les dents sont les premières touchées au cours des fluoroses. Le fluor agit sur le bourgeon dentaire, sur la formation de l'émail. Il n'altère pas les dents de l'adulte. C'est donc pendant la formation de la deuxième dentition que se font les lésions, soit avant la 8 me année de la vie.

Apparaissent alors les dents dites tachetées, ponctuées de plage marron, puis de sillons, puis les caries, les gingivites et les pyorrh es. L'adulte peut perdre ses dents du fait d'une dysparodontose.

De telles lésions ne s'observent donc pas dans les fluoroses industrielles et sont l'apanage des fluoroses hydrotelluriques. Mais si ces altérations dentaires s'observent surtout pour une teneur en fluor supérieure à 2 mg/litre de boisson, avec une augmentation nette de leur fréquence pour des taux allant de 1 à 3 mg/litre, à l'inverse, l'absence de fluor est également à l'origine de caries. Ainsi, l'augmentation du taux du fluor de 0,1 à 1 mg/litre diminue très nettement la fréquence des caries (JENKINS 1970). La teneur idéale semble se situer aux alentours de 1 mg/litre

pour la fluoruration des eaux, dans le cadre de la prévention des caries dentaires telle qu'elle est réalisée dans de nombreuses villes des Etats-Unis.

2/ L'atteinte osseuse

L'os est le deuxième organe cible dont l'atteinte est constante au cours des fluoroses. Souvent, en particulier dans les fluoroses industrielles, l'affection est asymptomatique et est une découverte soit d'examens radiologiques systématiques soit par hasard pour une recherche autre. Dans certains cas, des douleurs surtout rachidiennes parfois articulaires, avec raideur, la font découvrir. Les fractures ne sont habituellement pas observées chez l'homme mais se voient par contre chez l'animal jeune en période de croissance. Enfin, ce n'est que très rarement, dans les grandes fluoroses hydrotelluriques, chez les sujets dénutris le plus souvent, que la maladie aboutit à une ankylose totale ou à des compressions nerveuses radiculaires ou médullaires, voire une atteinte des nerfs craniens (surdité). Ainsi JOLLY et SINGH (1970) note 13 % de fluoroses graves après plus de 20 ans d'exposition à des doses de fluor supérieures à 20 mg/j. Les complications neurologiques s'observent dans moins de 10 % des cas.

Il n'existe pas habituellement d'autre manifestation clinique, l'état général est bon, en particulier la cachexie, l'anémie ne semble pas implicable directement au fluor mais plutôt en rapport avec les conditions de vie locale, surtout la malnutrition.

C - ASPECT RADIOLOGIQUE

Il apparait une ostéocondensation qui a été class  e en trois stades par ROHOLM :

1/ Trab  culation grossière avec travées osseuses épaissies, denses et irrégulières.

2/ Ostéocondensation par fusion des travées entraînant une disparition de la trabéculation. Le contour osseux est irrégulier.

3/ Aspect marmoréen avec densification massive, épaississement des corticales et réduction de l'espace médullaire. Ces différents aspects peuvent coexister. Les lésions prédominent au niveau des os axiaux. En périphérie les os longs ont des contours irréguliers, ondulés parfois pseudotumoral.

On note volontiers une ossification des insertions tendineuses et des membranes inter-osseuses. Les ligaments peuvent se calcifier en particulier au niveau vertébral et sacro sciatique. Les lésions les plus évocatrices pour le diagnostic sont les ostéophytes intervertébraux, l'atteinte globale du corps vertébral, avec prédominance au niveau du rachis cervical qui est très dense, l'atteinte de la base du c  r  ne et aussi des avant-bras.

Aux stades de ROHOLM, FRITZ a ajouté deux pré-stades, un fait de vagues symptômes rattachés à la fluorose, sur l'anamnèse et la possibilité d'un début de condensation osseuse, et un deuxième appelé stade 0-1, où la colonne dorsale est plus dense, avec visibilité plus nette de l'apposition périostée sur les os des avant-bras et des membres inférieurs. Il existe une corrélation entre la durée d'exposition et le stade radiologique (ROHOLM 1939, FRANKE 1978). On note une augmentation significative de l'indice cortical au niveau des os longs (CZERWINSKI 1978).

D - LA BIOLOGIE DES FLUOROSSES

Dans la grande majorité des cas, il n'existe pas de perturbations biologiques en particulier au niveau des paramètres phosphocalciques. Ainsi, la calcémie, la phosphorémie, la calciurie sont elles normales. Seules parfois les phosphatases alcalines peuvent être augmentées (BOILLAT 1978, CZERWINSKI 1978, FRANKE 1978). De même si les travaux initiaux (FACCINI 1969, RICH 1970, YATES 1964) faisaient supposer l'existence d'un hyperparathyroïdisme sous fluor, ces résultats n'ont pas été confirmés par les travaux récents, (BOILLAT 1978), qui ne trouvent pas de modification de la PTH par dosage radio-immunologique au cours des fluoroses. Ceci est en bon accord avec les données expérimentales ne montrant pas de modification de la PTH sous FNa (MANZKE et al. 1977, 1978).

La fluorémie, la fluorurie, et le fluor osseux sont par contre toujours élevés au cours des fluoroses. Leurs dosages sont des éléments fondamentaux pour le diagnostic de fluorose surtout pour ce qui est de la fluorurie et du fluor osseux.

La fluorurie atteint ainsi plusieurs mg/24 heures, 2,5 en moyenne pour BOILLAT (1978), sur 41 fluoroses industrielles, 0,8 à 7 mg par litre pour CZERWINSKI (1978) au cours de fluoroses industrielles et 2,5 à 7,5 mg/litre au cours de fluorose endémique, alors que la normale est nettement inférieure à 1,5 mg (BOITEAU et al. 1978, BOILLAT 1978). (Méthode à électrode spécifique à membrane au fluorure de lanthane 9609 Orion).

De même, le fluor osseux mesuré par une technique identique, à partir de cendre d'os, est trouvé en moyenne par BANG (1978), à 5617 ± 2143 ppm (par EVANS à 7480 ppm et SINGH 6300 ppm en 1962) au cours des fluoroses industrielles, la moyenne des témoins étant à 1036 ± 627 ppm. BOILLAT estime que la fluorose est certaine pour 4000 ppm de fluor osseux, entre 2000 et 4000 ppm (1000 ppm = 0,1 g F⁻/100 g os) un doute peut persister, nécessitant des arguments supplémentaires (histologiques par exemple).

Si l'on ne note pas de corrélation entre le pourcentage du fluor osseux et les manifestations cliniques, il existe un parallélisme entre le stade radiologique et la teneur en fluor (FRANKE 1978), ainsi le pourcentage de fluor passe-t-il de 5000 ppm au stade I à plus de 10 000 au stade II de ROHOLM.

Il est à noter que la distribution du fluor est très hétérogène dans l'os et que la constatation de zone à haute teneur fluorée chez les sujets qui ont une teneur moyenne limite est importante pour le diagnostic (BANG 1978).

Enfin, le fluor stocké dans l'os peut être secondairement libéré d'une manière lente (LARGENT 1960) et la condensation osseuse peut régresser lorsque l'exposition au fluor cesse. La fluorose est donc réversible (FRANKE 1975, 1976, FRITZ 1958, 1964).

E - ETUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OS AU COURS DES FLUOROSSES

L'étude de l'os au cours des fluoroses reposent soit sur les données de biopsies osseuses pratiquées chez les sujets atteints de fluorose industrielle ou hydrotellurique, soit sur l'étude de pièces de nécropsie. Les principaux travaux remontent à SINGH en 1962 et 1963, puis INDAR, JIT, JOLLY (1970), mais ce n'est que plus récemment (BANG 1978, BAUD et BANG

1978, BOILLAT et al. 1976, BOIVIN 1978, EVANS et WOOD 1976, FACCINI et TEOTIA 1974, FRANKE et al. 1976, GEDALIA et ZIPKIN 1973, LAGIER 1978, SINGER et al. 1974), que leur a été appliqué une approche histomorphométrique.

1/ Aspect macroscopique et propriétés physiques

L'os fluorotique apparaît blanc, avec des contours irréguliers dus à de multiples exostoses, aux calcifications tendineuses et ligamentaires. Il est plus lourd que l'os normal. Cette atteinte peut intéresser toutes les pièces osseuses, mais prédominant sur les vertèbres qui sont hypertrophiées avec parfois un rétrécissement du canal médullaire, puis les os des membres tibia, radius, cubitus. L'os est plus cassant que l'os normal et l'étude de ses propriétés physiques (EVANS et WOOD 1976, FRANKE et al. 1976) montrent une augmentation de la résistance à la compression, force qui est dépendante de la substance minérale et une diminution de la résistance de la tension, qui fait intervenir les fibres de collagène.

Ces constatations s'accordent bien avec l'action osseuse du fluor qui touche à la fois la substance minérale et les fibres de collagène. Si l'os devient plus fragile au cours de fluoroses sévères, on ne note pas de fragilité osseuse au cours de fluoroses industrielles, où l'imprégnation fluorée est limitée (LAGIER 1978), et expérimentalement chez le rat, l'apport de fluor dans l'eau de boisson à doses de 30 ppm par jour augmente la résistance aux fractures (RICH et FEIST 1970).

2/ Aspect histologique

Il existe peu d'études histologiques précises quantitatives de l'os au cours des fluoroses humaines et notre description s'appuie surtout sur les travaux récents (BANG et al. 1978, BAUD 1978, BOIVIN 1978, LAGIER 1978) et sur quelques biopsies osseuses non décalcifiées de fluoroses étudiées dans le laboratoire (Pr MEUNIER).

Les premières descriptions (SINGH 1962, JOLLY 1970) rapportent une augmentation de l'épaisseur corticale, un système haversien pauvre et élargi, avec des lamelles osseuses désordonnées. Au niveau du spongieux, était signalé un épaississement des travées osseuses et la présence d'amas ostéoïde. L'application à l'étude des biopsies osseuses de l'histomorphométrie quantitative et dynamique permet une description plus précise.

Au laboratoire d'histodynamique osseuse (Faculté A. CARREL) nous avons recueilli les données concernant quatre cas de fluoroses certaines et concernant 3 hommes âgés de 52, 58 et 57 ans et d'une femme âgée de 32 ans. Il s'agissait une fois d'une fluorose industrielle et, dans trois cas de fluoroses hydrotelluriques (chez un sujet Espagnol et un sujet Nord-Africain).

L'étude histologique montre dans tous les cas :

- une condensation massive de l'os spongieux avec augmentation marquée du VTO (38,5, 47 %, 39 %, 61 %),

- une augmentation inconstante des surfaces de résorption (2 % - 10,3 % - 7,1 % - 1,1 % - N : $3,6 \pm 1,1$).

- une augmentation constante du volume ostéoïde relatif du spongieux (5,8 % - 12,7 % - 8,7 % - 20,1 % - N = $3,1 \pm 1,9$) et des surfaces ostéoïdes (27,2 % - 82,4 % - 26 % - 70 % - N = $15,9 \pm 7,5$ avec un IEO 2 fois normal (21,5 - 15,5) et deux fois augmenté (28,8 et 33), (N = $18,5 \pm 4$)). Il faut souligner l'hétérogénéité dans l'épaisseur des bordures ostéoïdes, notée chez les fluorotiques.

- un ralentissement très marqué de la vitesse de calcification mesurée par double marquage à la tétracycline (0,51 - 0,30 - 0,57 - 1 fois non mesurée - $N = 0,72 \pm 0,12$), au niveau du spongieux.

- une augmentation des surfaces des lacunes périostéocytaires la seule fois où elle a été mesurée 60,6 u2 ($N = 50,7 \pm 5,5$).

Ces données sont en bon accord avec celles de la littérature (BANG et al. 1978, BOIVIN 1978, BOIVIN et BAUD 1977, FACCINI et TEOTIA 1974, VISCHER et al. 1970). BANG et al. 1978 note de plus une augmentation significative de la porosité corticale définie comme le pourcentage de l'os cortical occupé par les canaux et les zones de résorption. Il ne note pas de modification de la population ostéocytaire exprimée en nombre d'ostéocytes par mm² dans l'os compact. BOIVIN et BAUD 1977 signalent l'existence de modifications des lacunes périostéocytaires dont certaines sont élargies et d'autres tachetées, modifications qui sont dues au fluor lui-même et non à l'hyperparathyroïdisme.

Les données de l'étude histologique de l'os exposé au fluor montrent donc une stimulation ostéoblastique avec formation accrue, traduite par l'accroissement important des surfaces ostéoïdes, augmentation de la formation d'os que traduit l'augmentation d'épaisseur des travées osseuses du spongieux et de l'os cortical. Il est noté aussi une augmentation modérée et inconstante de la résorption osseuse et un retard de la minéralisation.

En résumé

La fluorose est une affection à expression presque exclusivement dentaire et osseuse, qui ne revêt un caractère de gravité que dans certains pays où l'exposition massive et prolongée au fluor est combinée à un état de dénutrition notable. Dans nos pays elle est le plus souvent asymptomatique ou ne s'exprime que par quelques douleurs articulaires et une certaine raideur. Elle n'entraîne aucune perturbation des grandes fonctions de l'organisme et aucune perturbation biologique. Son diagnostic doit s'appuyer à côté de la condensation osseuse radiologique, sur le dosage de la fluorurie, si possible du fluor osseux et au besoin de la biopsie osseuse avec étude histologique. Elle est dominée par une augmentation de la formation de l'os et s'oppose tout à fait à l'ostéoporose.

CHAPITRE IV

- L'ACTION DU FLUOR SUR LE MINERAL ET LES CELLULES DE L'OS

L'ACTION DU FLUOR SUR LE MINERAL ET LES CELLULES DE L'OS

Le fluor amené par la circulation sanguine jusqu'à l'os se distribue surtout à l'os jeune à proximité des vaisseaux autour des canaux Haversiens (BANG 1976, BAUD 1978) et assez peu à l'os ancien. Son impact sur l'os se fait sur la substance minérale et sur les cellules osseuses.

I - ACTION DU FLUOR SUR LA SUBSTANCE MINERALE

Elle représente l'action du fluor sur le degré de minéralisation de l'os, sur sa cristallinité, sur sa composition chimique et la structure de sa trame protéique.

1 - ACTION SUR LE DEGRE DE MINERALISATION

Que ce soit expérimentalement chez l'animal (BAUG et BANG 1973, GOSSI 1977, LIKINS et al. 1964) ou chez l'homme atteint de fluorose (BANG 1970, 1976, 1978) l'étude microdensitométrique quantitative de microradiographies osseuses met en évidence une augmentation du degré de minéralisation osseuse. Ce dernier augmente parallèlement à la teneur en fluor de l'os tout au moins, jusqu'à ce que celui-ci atteigne 0,8 % (8000 ppm).

2 - ACTION SUR LA CRISTALLINITE DE L'OS

Le fluor s'incorpore à l'os au niveau des cristaux d'hydroxyapatite en se substituant au groupement Hydroxyl donnant des cristaux de fluorapatite (BAUD et STAKINE 1962). La cristallinité, c'est-à-dire, la taille et par la perfection des cristaux est ainsi modifiée.

L'étude de l'os exposé au fluor, chez l'animal, comme chez l'homme (BANG 1978, BAUD et BANG 1970, BAUD et BUCHS 1965, POSNER et al. 1963, THIEBAUD et al. 1970, TOCHON-DANGUY 1978, VERY 1978), par diffraction de rayons X met en évidence une augmentation de la cristallinité. L'utilisation de petits angles de diffraction des rayons X (EANES et al. 1965) est en faveur d'une augmentation de la cristallinité par augmentation de la taille des cristaux. L'augmentation de la cristallinité est en bonne corrélation avec l'augmentation de la teneur en fluor de l'os. Elle augmente rapidement lorsque celle-ci passe de 0 à 1,2 % puis plus lentement pour les valeurs de 1,2 à 2 % (BAUD et BUCHS 1965).

La structure cristalline ainsi modifiée est d'autant plus tassée que les ions fluor sont plus petits que les ions hydroxyls. Les liaisons créées sont plus stables et les cristaux sont moins accessibles à la résorption.

3 - ACTION SUR LA COMPOSITION CHIMIQUE DE LA SUBSTANCE OSSEUSE INORGANIQUE

Si les premières données (DESHMUKH et al. 1970, ZIPKIN et MCLURE 1952) obtenues par méthode histochimique ne montraient pas de modifica-

tion de la composition en calcium et phosphore de la substance osseuse inorganique chez l'animal sous fluor, les travaux récents (BANG et BAUD 1975, BANG 1976 et 1978) utilisant une microsonde électronique mettent en évidence une augmentation du rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ qui va de pair avec l'augmentation du fluor osseux.

Les modifications des taux de calcium comme celle du fluor sont variables suivant les zones explorées mais évoluent parallèlement. L'augmentation du rapport Ca/P favorise la transformation des phosphates calciques en hydroxyapatite (10 Ca pour 6 P). Ceci est à rapprocher de l'enrichissement normal des phosphates calciques avec l'ancienneté du tissu osseux. Il existe aussi une diminution de la teneur de l'os en citrate et en carbonate alors qu'une augmentation du magnésium est notée (GRON et al. 1966).

4 - ACTION SUR LA MATRICE PROTEIQUE

C'est au niveau des lacunes périostéocytaires que des anomalies de la matrice protéique ont été mises en évidence sous fluor (BAUD et BOVIN 1978). Les modifications des lacunes périostéocytaires sont un des effets les plus nets du fluor sur l'os. Deux types de lacunes sont distingués : les lacunes élargies et les lacunes tachetées. Ces modifications sont le reflet de l'action cellulaire du fluor sur l'ostéocyte.

II - L'ACTION CELLULAIRE DU FLUOR

1 - SUR LA CROISSANCE CELLULAIRE EN GENERAL

De nombreux travaux ont été consacrés à l'action cellulaire du fluor sur différents milieux de cultures et les résultats en sont assez contradictoires variant selon les cellules considérées et la dose de fluor utilisée.

Ainsi, si pour BERRY et TRILLWOOD 1963, des concentrations de fluor de 0,045 à 4,5 ppm diminuent la croissance de cellules HeLA, ARMSTRONG et al. 1965 n'obtient pas d'action sur la multiplication de ces mêmes cellules et sur la synthèse protéique pour des concentrations allant jusqu'à 10 ppm de fluor CARLSON et SUTTIE 1966 obtiennent une inhibition de la croissance cellulaire de cellules Hela pour des concentrations de 20 à 45 ppm de fluor et c'est à peu près avec ces mêmes doses que ALBRIGHT 1964 observe une inhibition sur des cultures de cellules leucémiques. TAYLOR 1963 trouve une stimulation de la croissance de tumeur, transplantée chez la souris pour des doses très basses de fluor de l'ordre de 0,01 mg en injection par souris.

La plupart des auteurs notent une action inhibitrice du fluor sur la croissance cellulaire in vitro mais à des concentrations de fluor dans le milieu de cultures très élevées et la différence de celles obtenues in vivo.

2 - AU NIVEAU DES CELLULES OSSEUSES

a/ Action sur les ostéoblastes :

La grande majorité des travaux réalisés chez l'animal (BAYLINK et al. 1970, BELANGER et al. 1958, EPKER 1966, GEDALJA et al. 1970, MILICIL et JOWSEY 1968...) et les modifications histologiques observées chez l'homme (cf comparaison des résultats histologiques avec ceux de la littérature) concluent à une stimulation du nombre et de l'activité des ostéoblastes sous fluor. Le mécanisme intime de cette action demeure inconnu. L'hypothèse d'une stimulation ostéoblastique par augmentation du phénomène de piezoélectricité secondaire elle-même aux modifications de cristallinité induite par le fluor, a été émise par BASSET 1968 mais n'est pas démontrée.

b/ Action sur les ostéoclastes

GOLDHABER 1967 sur des cellules osseuses de souris, et FACCINI (1967) chez le lapin notent une inhibition de la résorption osseuse par le fluorure de sodium à des concentrations n'entraînant aucune toxicité cellulaire. Pour le premier auteur au contact bref de la pièce osseuse avec le fluorure de sodium à des concentrations de $10^{-1}M$, inhibe la résorption osseuse sans entraîner d'effet toxique cellulaire. La plupart des auteurs consultés, comme nous même, notent chez l'homme lors d'un traitement prolongé par le fluor une augmentation de la résorption osseuse qu'elle soit appréciée par la mesure des surfaces de résorption ou par l'index ostéoclastique (REUTTER et OLAH 1977, OLAH et al. 1977). Il est probable que 2 phénomènes interviennent : d'une part une diminution de la résorption osseuse du fait d'une gêne à l'action des ostéoclastes, gêne secondaire aux modifications structurales osseuses et d'autre part une augmentation de l'activité et/ou du nombre des ostéoclastes sous l'action du fluor. Si le nombre des ostéoclastes a été noté augmenté par certains auteurs on ne possède pas

d'étude cellulaire précise et le mécanisme intime de ce phénomène est inconnu.

c/ Action sur les ostéocytes

L'action du fluor sur les ostéocytes se traduit par la modification des lacunes périostéocytaires (BAUD et BOIVIN 1978), dont deux types sont distingués : les lacunes élargies et les lacunes tachetées. Ces dernières sont caractérisées par une taille normale mais un contour irrégulier. Elles sont entourées d'une zone mal minéralisée à contours flous avec des canalicules larges et parfois embrouillées. Le microscope électronique met en évidence une matrice organique faite de fibres de collagène irrégulières quand à leur diamètre et leur arrangement, et séparées par une substance fondamentale plus abondante que normalement. Il n'est pas noté de dissolution du collagène. L'étude de l'ostéocyte en microscopie électronique met en évidence des modifications du réticulum endoplasmique et au niveau des ribosomes cytoplasmiques dont le nombre en liberté augmente. De telles modifications observées au niveau même du lieu de synthèse protéique sont en bon accord avec les anomalies structurales constatées au niveau des lacunes périostéocytaires.

Le mécanisme intime des modifications observées demeure inconnu. Les lacunes élargies semblent liées à une action directe du fluor peut être par l'intermédiaire de l'adényl-cyclase. Le fluor stimulerait la résorption osseuse sans reconstruction osseuse suffisante du fait d'une inhibition associée de l'apposition osseuse. Les lacunes tachetées résultent d'une mauvaise formation osseuse avec hypominéralisation et anomalies de la matrice protéique. Soit cette matrice est incapable de se minéraliser soit l'ostéocyte ne peut plus réaliser son activité cyclique, soit les deux phénomènes sont réunis. La constatation de telles lacunes dans des affections telles le rachitisme vitamino-résistant (STEENDJSK et al. 1967) ou l'ostéodystrophie rénale (BONUCCI et GHERARDI 1977), affections où il y a hypocalcémie ou hypophosphorémie fait soulever l'hypothèse d'une perturbation de l'homéostasie phosphocalcique dans leur genèse. Cependant il n'y a pas d'hypocalcémie sous fluor. L'existence de ces deux types de lacune fait supposer (BAUD et BOIVIN 1978) une réceptivité différente des ostéoblastes, qui sous fluor, donnent soit des ostéocytes anormaux construisant une lacune mouchetée, soit des ostéocytes normaux dont les lacunes vont s'agrandir anormalement sous fluor.

DISCUSSION

Si les modifications structurales induites par le fluor au niveau osseux sont assez bien connues, l'action cellulaire et son mécanisme intime le sont beaucoup moins.

On sait que sous fluor augmente la perfection et/ou la taille des cristaux, du fait de l'incorporation des ions fluor à la place des ions hydroxyl. La petite taille des ions fluor entraîne un tassement des structures osseuses. Ceci aboutit à la formation d'un os plus résistant et moins accessible aux ostéoclastes. En contre-partie, la plupart des auteurs constate chez l'homme traité par le fluor une augmentation des ostéoblastes et pour certains une augmentation des ostéoclastes et des ostéocytes (COHEN et al 1964). On conçoit bien que la sommation des effets structuraux et des effets cellulaires du fluor entraîne une prédominance des phénomènes d'apposition osseuse sur les phénomènes de résorption, qui bien que stimulés ne peuvent s'exprimer avec autant d'intensité que l'apposition osseuse du fait des modifications structurales de l'os. L'explication de ces modifications demeure délicate. L'existence d'une augmentation des surfaces de résorption et des surfaces des lacunes périostéocytaires, a fait évoquer l'hypothèse d'un hyperpara-

thyroïdisme secondaire, bien qu'il n'y ait pas d'hypocalcémie sous fluor (HASS et al. 1973, JOWSEY et al. 1972, MERZ et al. 1970). Les travaux récents (BOILLAT et al. 1978, LIU et BAYLINK 1977, MANCKE et al. 1977) démontrent, par dosage radio-immunologique, l'absence d'augmentation de la parathormone sous fluor. L'existence d'une stimulation de l'adenyl cyclase par le fluor (CHASE et al. 1979, SMITH et JOHWSTON 1974) qui est également le point d'impact de la parathormone, fait évoquer un mécanisme d'action proche de cette dernière. Ainsi le fluor comme la parathormone, pourrait-il être un stimulant de la natalité des B.M.U., le bilan osseux étant cependant ici rendu positif au niveau de chaque B.S.U. du fait des modifications structurales induites par le fluor.

CHAPITRE V

. MATERIEL & METHODES

I - LES MALADES

Initialement 87 ostéoporotiques ont été mis au traitement associant fluorure de sodium calcium vitamine D2 mais 21 n'ont pu être suivis (soit 24,1 %) :

- 13 patients n'ont jamais été revus après le bilan hospitalier initial et la mise au traitement (soit 14,9 %).

- 5 ont arrêté le traitement pour des effets secondaires majeurs (soit 5,7 %).

. 3 fois à type de nausées et de vomissements

. 1 fois pour poussée articulaire douloureuse sur une chondrocalcinose préexistante.

. 1 fois pour aggravation d'une artériopathie des membres inférieurs ayant imposé un geste chirurgical (prothèse aortique)

- dans 3 cas enfin, le diagnostic d'ostéoporose s'est avéré erroné a posteriori après examen histologique osseux et recul évolutif. Il s'agissait une fois d'une ostéomalacie, une fois d'une hyperparathyroïdie et une fois de métastases vertébrales d'un néoplasme du sein.

Au total notre étude porte donc sur 66 malades (tableau n° 1) 55 femmes (83,1 %) et 11 hommes (16,9 %). L'âge moyen est de 62,2 ans avec des extrêmes de 33 à 79 ans. Chez les hommes l'âge moyen est de 52,2 ans avec des extrêmes de 33 à 70 ans. Chez la femme il est de 63,5 ans, avec des extrêmes de 33 à 79 ans.

Tous les patients, sauf 3, présentaient au moins un tassement vertébral. Dans trois cas cependant, nous avons traité des patients porteurs d'une ostéoporose confirmée histologiquement mais sans tassement vertébral. Ils présentaient une fois des fractures de côtes, une fois une ostéonécrose bilatérale de la tête fémorale, et une fois une fracture du fémur, toutes fractures spontanées.

Dans 51 des 66 cas concernés, aucun facteur étiologique particulier n'a été retrouvé, faisant considérer les malades comme atteints d'ostéoporose essentielle (77,3 %).

Dans 14 cas, on notait un facteur étiologique (22,7 %). Il s'agissait :

. 3 fois d'une corticothérapie en cours depuis au moins 6 mois et au plus 15 ans, une fois pour un asthme, une fois pour une polyarthrite rhumatoïde, et une fois pour hépatite chronique active.

. 4 fois d'antécédents de corticothérapie dont la durée minimum a été de 1 an, dans deux cas pour de l'asthme, une fois pour un lupus érythémateux disséminé et une fois pour une cause inconnue.

. 2 fois d'une hyperthyroïdie découverte à l'occasion de l'ostéoporose. Dans les deux cas il s'agissait d'un adénome toxique.

FEMMES	Nombre de cas	Par tranche d'âge		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69 ans		70-79 ans	
				1		2		7		24		21	
	Total		55										
	Age Moyen		63,5 ans										
HOMMES	Nombre de cas	Par tranche d'âge		1		1		5		3		1	
				11									
	Total		52,2 ans										
	Age moyen												

TABLEAU I

Répartition des sujets ostéoporotiques par tranche d'âge et par sexe

. 1 fois d'antécédents d'hyperthyroïdie opérée.

. 1 fois de l'association d'une corticothérapie pour asthme, et d'une hyperthyroïdie traitée par de l'iode radioactif.

. 3 fois enfin, on retrouvait la notion d'une immobilisation de 6 à 12 semaines pour intervention chirurgicale.

II - LES MODALITES THERAPEUTIQUES

Selon le protocole de JOWSEY, chaque patient a reçu :

- 50 mg de fluorure de sodium (Fna) sous forme de deux gélules à 25 mg, contenant 11 mg de fluor ion, chacune. La prise quotidienne a donc été de 22 mg de fluor ion. Les gélules ont été administrées en principe une heure avant les deux grands repas. Au bout d'un mois ont été ajoutés au Fna :

. 1 g de calcium élément sous la forme de deux comprimés de calcium Sandoz Forte, pris à distance du fluorure de sodium, soit un comprimé le matin, et un autre le soir au coucher.

. 8 000 unités de vitamine D2, soit 20 gouttes de Stérogyl, réparties en dix gouttes midi et soir, avant les repas.

La durée du traitement ainsi prescrit a été fixée à 24 mois.

III - BILANS PRE ET POST THERAPEUTIQUES. SURVEILLANCE SOUS TRAITEMENT

Chaque patient a subi un bilan initial et un bilan de fin de traitement. Ils ont porté sur des paramètres cliniques, radiologiques, biologiques, absorptiométriques et histomorphométriques.

1 - BILAN CLINIQUE

Il a comporté la mesure du poids et de la taille, la notification de la présence de douleurs et de ses caractères (intensité, siège, horaire) la prise de la tension artérielle, un interrogatoire orienté vers la recherche d'effets secondaires, en particulier digestifs.

2 - BILAN RADIOLOGIQUE

Il comprenait initialement des radiographies de tout le rachis de face et de profil, du bassin de face, du crâne de profil et des mains de face. Puis tous les trois mois des radiographies de profil de la colonne lombaire et de la colonne dorsale ont permis la surveillance évolutive de l'indice radiologique vertébral (IRV) (MEUNIER et al. 1977). Cet indice est établi sur 15 vertèbres, de D3 à L5 inclus, sur les radiographies de profil du rachis dorsal et lombaire, en attribuant à chaque vertèbre un coefficient suivant son aspect radiologique. Ainsi, une vertèbre saine est comptée 1, biconcave 2 et tassée 4 (figure n° 6). Un sujet sain a donc un I.R.V. à 15.

L'avantage de cet indice est d'une part d'exprimer par un seul chiffre l'état radiologique rachidien, d'autre part d'introduire un critère objectif d'évolution radiologique. Il est en particulier beaucoup moins subjectif que l'appréciation de la densification de la trame, fonction de l'examineur et de la pénétration du cliché radiographique. Il permet de comparer l'évolution rachidienne de groupes d'ostéoporotiques en calculant l'aggravation moyenne annuelle de l'IRV.

3 - EXAMENS BIOLOGIQUES

Dans le sang ont été réalisés :

. des examens phospho-calciques sur trois jours, avec dosages :

- de la calcémie : dosée par complexométrie avec le réactif de PATTON et REEDER. Les valeurs normales sont de 97 à 101 mg/l.

- de la phosphorémie : mesurée par la méthode colorimétrique de MISSON. Les valeurs normales sont de 29 à 43 mg/l.

- des phosphatases alcalines mesurées par la méthode de KLEIN, BABSON et READ et converties en unités BODANSKI. Les valeurs normales sont de 0,5 à 5 uB.

. un dosage de la parathormone par méthode radio-immunologique avec un anticorps GP6 reconnaissant l'extrémité carboxy-terminale de la molécule et dont la valeur normale est de 250 ± 130 picogramme/l.

. un dosage de la créatinine par la méthode de JAFFE automatisé au technicon.

. un dosage de la fluorémie du matin à jeun trois jours de suite par méthode utilisant une électrode spécifique avec membrane au fluorure de Lanthane (Orion 96-09). Les valeurs normales du laboratoire sont $0,032 \pm 0,012$ mg/l.

. en outre, chaque patient a subi des examens de routine:

- vitesse de sédimentation
- numération et formule sanguines,
- glycémie.

Tous ces examens ont été réalisés tous les 3 à 6 mois.

Dans les urines ont été mesurées :

- la calciurie dont les valeurs normales sont de 100 à 250 mg/24h.
- l'hydroxyprolinurie totale par méthode de Prockop et Udenfriend. Les valeurs normales sont de 20 à 45 mg/24 heures.
- la fluorurie par la même technique que la fluorémie. Les valeurs normales sont $0,252 \pm 158$ mg/24 heures au laboratoire.
- ainsi que la phosphaturie et la créatininurie.

4 - L'ABSORPTIOMETRIE PHOTONIQUE

Avec l'appareil de CAMERON, a été réalisé au niveau de l'extrémité inférieure des deux os des deux avant-bras, en éliminant les sujets ayant des fractures à ce niveau ou atteints de polyarthrite.

Cette méthode étudie la captation par l'os d'un rayonnement monochromatique émis par une source radio-active, captation qui est fonction du degré de minéralisation de la pièce osseuse. Les résultats sont exprimés en gramme par centimètre d'os exploré.

5 - UNE ETUDE HISTOMORPHOMETRIQUE

est réalisée à partir de deux biopsies osseuses, une avant mise en route du traitement et une après deux ans de traitement.

a/ Les biopsies osseuses sont réalisées au niveau de l'aile iliaque, 2 cm en dessous et en arrière du sommet de la crête iliaque, sous anesthésie locale et grâce à un trocart de 8 mm de diamètre intérieur. Tous les patients ont subi avant la biopsie osseuse un double marquage par

la tétracycline sous forme de diméthylchlor-tétracycline, administrée pendant deux jours à la dose de 300 mg midi et soir, puis après un arrêt de 12 jours, pendant 4 jours à la même dose. La biopsie osseuse est réalisée 3 à 7 jours après le dernier jour du double marquage.

A chaque biopsie, deux carottes osseuses sont prélevées avec un devenir différent pour chacune d'entre elles.

. un prélèvement est décalcifié à l'acide nitrique, puis coloré à l'hématoxyline-éosine-safran et inclus dans la paraffine. Il est ensuite débité en 32 coupes de 5 μ m d'épaisseur. Ce fragment permet une première mesure du volume trabéculaire osseux, des surfaces de résorption et des lacunes périostéocytaires, mais ne permet pas l'étude du tissu ostéoïde.

. L'autre prélèvement est étudié en non décalcifié et est inclus directement dans du Bioplastic Ward's. Il est ensuite débité en 10 coupes non consécutives de 8 μ m d'épaisseur. Quatre coupes sont colorées par le Solochrome Cyanine R pour étude des paramètres ostéoïdes. Quatre autres sont colorées par la coloration Goldner et deux autres par le bleu de Toluidine. Elles permettent la mesure des paramètres de résorption et l'étude des cellules osseuses. Enfin, quatre coupes non colorées de 20 μ m d'épaisseur sont utilisées pour lire le double marquage par la tétracycline.

b/ Définition et mesures des paramètres histologiques mesurés :

Les valeurs de référence pour les paramètres utilisés ont été établies au Laboratoire à partir de prélèvements osseux pratiqués chez des sujets décédés de mort violente (COURPRON 1972, GIROUX 1975, RICHARD 1976).

1/ Le volume osseux trabéculaire (VTO)

Il représente le pourcentage de l'espace spongieux occupé par des travées osseuses. Il inclut la mesure du tissu osseux calcifié et du tissu ostéoïde. Sa mesure est réalisée grâce à un intégrateur à révoluer Zeiss I et un objectif 10X. Le réticule comporte 25 points. Sur chaque coupe, 8 champs sont analysés et l'on étudie 8 coupes. On dénombre alors combien des 1 600 points ainsi projetés tombent sur des travées osseuses. La valeur du VTO varie avec l'âge et le sexe.

2/ Les surfaces de résorption (S.R.)

Elles représentent le pourcentage de l'interface os-moëlle encoché par les lacunes de résorption, sans distinction entre les surfaces dites "actives" ou "inactives" en fonction de la présence ou non d'ostéoclastes (MEUNIER et al. 1976). Cette mesure est réalisée grâce à un oculaire intégrateur Zeiss II comportant des segments de droite. Sa valeur ne varie pas avec l'âge et le sexe et est de $3,6 \% \pm 1,1 \%$.

3/ Le volume ostéoïde relatif du spongieux (V.O.)

est le pourcentage de l'espace spongieux occupé par du tissu ostéoïde. Sa mesure est réalisée grâce à un réticule à cent points. On dénombre la quantité de points se projetant sur le tissu osseux minéralisé et non minéralisé puis parmi ces points ceux ne se projetant que sur le tissu ostéoïde. La valeur varie avec le sexe, chez l'homme : $3,1 \% \pm 1,9 \%$, chez la femme : $2,0 \% \pm 1,2 \%$.

4/ Les surfaces ostéoïdes (S.O.)

sont le pourcentage des surfaces trabéculaires totales recouvertes d'ostéoïde. Leur mesure est réalisée grâce à un intégrateur Zeiss II comportant six segments de droite. Le principe en est le même que la mesure des surfaces de résorption. Leur valeur varie avec le sexe, chez l'homme : $15,9 \pm 7,5 \%$, chez la femme : $10,7 \pm 6,3 \%$.

5/ L'indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes (I.E.O.)

Il exprime l'épaisseur moyenne des liserés ostéoïdes et est égal au rapport $\frac{\text{volume ostéoïde}}{\text{surface ostéoïde}} \times 100$. Il ne varie pas avec l'âge et le sexe.
Sa valeur normale est de $18,5 \pm 4$.

6/ La vitesse de calcification (V.C.)

représente la vitesse de progression du front de calcification telle que l'on peut l'apprécier grâce au double marquage par la tétracycline. Elle est obtenue en divisant la distance entre les deux marquages fluorescents par le nombre de jour séparant la prise de tétracycline. Sa valeur normale est de $0,72 \pm 0,12$ micron par jour.

7/ La surface moyenne de section des lacunes périostéocytaires représente la surface moyenne du quadrilatère dans lequel s'inscrivent les lacunes périostéocytaires apparaissant optiquement vides. Elles sont mesurées sur os calcifié grâce à un oculaire micrométrique 10X et un objectif à immersion 100X. La valeur moyenne est de $50,7 \pm 5,5$ microns carrés et ne varie pas avec l'âge et le sexe.

CHAPITRE VI

. LES RESULTATS

I - RESULTATS CLINIQUES

1 - LES EFFETS SUR LA DOULEUR (tableau n° II)

Elle est un critère très subjectif de l'efficacité thérapeutique. On note cependant que tous les patients atteints de tassements vertébraux souffraient lors de la mise en route du traitement et que l'ancienneté des manifestations de l'ostéoporose remontait en moyenne à 4 ans avec des extrêmes de un mois à 25 ans.

Au 12ème mois, sur 63 patients, 24 ne souffraient plus soit 38 %, et 12 ne présentaient plus que des douleurs aux mouvements. Au total, au bout d'un an de traitement, 36 malades sur 63 étaient donc améliorés, soit 57%.

Au 24ème mois, 27 patients sur 52 (3 de nos 55 patients n'avaient pas de tassements vertébraux) soit 51,9 % ne souffraient plus du tout et 13 patients sur 52 ne signalaient plus que des douleurs aux mouvements soit 25 %. Au total, au bout de 24 mois de traitement, on note une amélioration des douleurs dans 76,9 % des cas avec disparition totale dans 51,9 %. Plus de la moitié des malades a donc été améliorée dès la fin de la première année de traitement.

Ces données cependant ne sont un reflet de la douleur qu'à un moment donné au 12ème et au 24ème mois de traitement, sans permettre d'en suivre l'évolution. L'algogramme, tableau III, en donne une idée plus précise avec la corrélation entre les épisodes douloureux et la survenue de tassements vertébraux radiologiquement confirmés.

On voit ainsi que 22 malades sur 52 ont présenté des épisodes douloureux aigus rachidiens en cours de traitement.

2 - LES MODIFICATIONS DE LA TAILLE

27 sur les 52 patients ayant été traités deux ans ont perdu de la taille. Il s'agit d'un examen peu fiable, si l'on en juge par la variabilité d'une mensuration à l'autre et suivant la personne qui mesure. Si l'on ne prend en considération que les valeurs supérieures ou égales à 2 cm, comme perte de taille, on retient la diminution de cette dernière chez 15 patients. La perte moyenne de taille est de 2,66 cm, la perte la plus importante est de 5 cm. La corrélation entre la perte de taille et la survenue de tassements vertébraux sera étudiée plus loin.

	NOMBRE DE CAS	
	Au 12e mois de traitement	Au 24e mois de traitement
Absentes	24 (38 %)	27 (51,9 %)
aux mouvements	12 (19 %)	13 (25 %)
chroniques	27 (43 %)	12 (23,1 %)
Total	63	52

TABLEAU N° II ~ Les douleurs rachidiennes
 au 12e et au 24e mois du traitement par l'association
 Fluorure de Sodium - Calcium - Vitamine D

EVOLUTION DES DOULEURS RACHIDIENNES SOUS TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION

FLUORURE DE SODIUM - CALCIUM - VITAMINE D CHEZ 52 OSTEOPOROTIQUES

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									

 Douleur aiguë sans tassement vertébral.

 Douleur aiguë avec tassement vertébral

 Présence de douleurs chroniques.

3 - LA TOLERANCE

a/ Les troubles digestifs

Ils sont un des effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients et peuvent être directement impliqués à la thérapeutique. A côté des trois patients qui ont arrêté totalement le traitement, pour des troubles digestifs, on note leur survenue 16 fois sur 66 malades soit 24,2 %. Le plus souvent, il s'agissait de nausées et de gastralgies dans 14 cas avec deux fois une affection digestive préexistante (une lithiase vésiculaire ; une hernie hiatale). Dans deux cas, les patients ont souffert de diarrhée. Dans 14 cas sur 16, les troubles sont apparus dès le début du traitement. Deux fois, ils sont apparus en cours de traitement respectivement au 12ème et 19ème mois.

Quinze fois sur seize, les troubles ont été transitoires, une seule fois chez la patiente atteinte de lithiase vésiculaire ils ont persisté pendant toute la durée du traitement. Quatre fois le traitement a été interrompu de manière transitoire pendant un maximum de trois mois.

Dans la plupart des cas l'adjonction d'un pansement gastrique a suffi à faire céder les manifestations digestives.

b/ Les manifestations articulaires et para-articulaires

Vingt patients ont souffert de douleurs articulaires et para-articulaires au cours du traitement soit 30,3 %. La grande fréquence de ces manifestations mérite cependant d'être discutée, car certainement dans cette population de sujets âgés suivis pendant deux ans, toutes ne sont pas imputables au traitement.

La répartition des atteintes est la suivante :

- dix patients ont eu des gonalgies, 4 fois bilatérales, elles survenaient 4 fois sur gonarthrose préexistante,
- trois ont éprouvé des douleurs de hanche,
- deux des périarthrites scapulo-humérales dont une tendinite du long biceps,
- quatre des métatarsalgies,
- huit ont eu des arthralgies des chevilles,
- deux des douleurs sur rizarthrose,
- deux des douleurs du poignet,
- un du coude et une tendinite du tendon d'Achille.

On dénombre donc au total 30 manifestations articulaires et 3 périarticulaires dont deux tendinites. Les atteintes articulaires étaient 29 fois des arthralgies, et une seule fois une arthrite vraie. En dehors d'un patient atteint de chondrocalcinose qui n'a pu continuer la thérapeutique, le traitement n'a jamais été interrompu d'une manière prolongée au-delà de quelques jours et dans deux cas seulement en dépit de la poursuite les manifestations articulaires ont persisté ou sont réapparues. Les atteintes ont été transitoires et sont survenues à n'importe quel moment du traitement et dans la majorité des cas ont donc bien réagi aux antalgiques et aux anti-

inflammatoires non stéroïdiens. Il est à noter que 13 patients ont eu des manifestations polyarticulaires, associant le plus souvent des gonalgies et des arthralgies des chevilles.

Si l'on étudie la répartition des manifestations articulaires, en fonction de l'âge on note qu'un patient avait entre 40 et 49 ans, sur un total de trois patients dans cette tranche d'âge, deux avaient entre 50 et 59 ans soit 16 % des sujets de cet âge, huit avaient entre 60 et 69 ans soit 29 % de cette population, et neuf avaient entre 70 et 79 ans soit 40 % des sujets de cet âge.

La fréquence des manifestations articulaires augmentent donc avec l'âge puisque 17 patients sur 20 avaient plus de 60 ans et la moyenne d'âge des sujets ayant eu des manifestations articulaires est de 66,7 ans. Ce fait et la durée prolongée du traitement laissent penser que beaucoup de ces arthralgies étaient sans relation avec le traitement mais en fait seul un groupe placebo, éthiquement discutable, aurait permis de trancher sur la part de responsabilité qu'a eu la fluorothérapie dans le génèse de ces douleurs.

c/ Les autres manifestations constatées sous traitement

- les autres douleurs : deux patients ont eu des douleurs costales et on n'a observé trois fois une sciatique et une fois une névralgie crurale, toutes manifestations qui ne sont pas imputables au traitement.

- les fractures : 9 fractures ont été observées pendant la période thérapeutique. Toutes ces fractures ont été traumatiques, chez des sujets de plus de 60 ans avec une moyenne d'âge de 66,5 ans. Leur répartition est la suivante :

. deux patientes se sont fracturées le col du fémur par chute de leur hauteur. Leur âge respectif était de 77 et 75 ans.

. deux l'extrémité supérieure de l'humérus à l'âge de 66 et 70 ans.

. un patient a présenté une fracture de Pouteau, une patiente une fracture du gros orteil, une fracture de fatigue d'un métatarsien et deux des fractures de côtes.

Toutes ces fractures ont été consolidées normalement sous traitement.

L'ensemble des manifestations cliniques observées sous traitement sont résumées dans le tableau IV.

En résumé, la thérapeutique associant le fluorure de sodium, le calcium et la vitamine D a entraîné la disparition totale des douleurs chez plus de la moitié de nos 52 ostéoporotiques et un quart d'entre eux continuaient à souffrir d'algies vertébrales chroniques à la fin des deux ans de traitement. Les effets secondaires vrais, les plus fréquents, sont les troubles digestifs, essentiellement des nausées et des gastralgies, notés dans près d'un quart des cas. Ils n'ont cependant amené à arrêter le traitement que trois fois. Les manifestations articulaires, bien qu'assez fréquentes (30 %) ne peuvent pas être attribuées sans réserve au fluorure de sodium. La survenue de telles manifestations est bien banale dans une population d'âge moyen de 62 ans. A noter qu'une seule patiente a arrêté son traitement pour poussée sur chondrocalcinose. Quand aux autres manifestations notées, telles les fractures toutes traumatiques, ou les autres syndromes douloureux, ils sont à considérer comme des épisodes intercurrents constatés pendant la période thérapeutique mais n'ayant rien à voir avec celle-ci.

	MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET PERIARTICULAIRES	FRACTURES (toutes traumatiques)	AUTRES DOULEURS	MANIFESTATIONS DIGESTIVES
Nombre de patients	20 (30,3 %)	9 (13,6 %)	5 (7,5 %)	16 (24,2 %)
Siège ou type de l'atteinte	genou	10		Nausées et gastralgies
	cheville	8		
	P.S.H.	2		Diarrhée
	hanche	3		
	poignet	2		
	trapezoimeta	2		
	coude	1		
	tendons	2		
	métatarse	4		
	humérus	2		
	col fémur	2		
	diaphyse fémur	1		
	côtes	2		
	avant-bras	1		
	gros orteil	1		
	métatarsien	1		
	côtes	2		
	sciaticque	1		
	cruralgie	1		
Nombre de patients par atteinte				

TABEAU N° IV - MANIFESTATIONS CLINIQUES OBSERVEES PENDANT
LA PERIODE THERAPEUTIQUE DE DEUX ANS

II - RESULTATS RADIOLOGIQUES (tableau V)

Ils concernent 63 patients suivis pendant un an et 53 patients suivis pendant deux ans. Les trois sujets n'ayant pas de tassement vertébraux lors de la mise en route du traitement ont été éliminés de cette étude de l'évolution radiologique.

1 - L'IRV AU DEPART

36 de nos 63 patients présentaient au départ un IRV supérieur ou égal à 30 (normal = 15), c'est-à-dire 4 tassements vertébraux et plus, 4 d'entre eux seulement avaient un IRV inférieur à 20.

2 - L'EVOLUTION DE L'IRV

Les résultats globaux montrent une augmentation annuelle moyenne de l'IRV de 1,86 lors de la première année de traitement sur 63 patients ; pour les 53 patients qui ont été suivis pendant deux ans, l'augmentation annuelle moyenne de l'IRV est de 1,77 la première année de traitement, 1,08 sur l'ensemble des 24 mois et de 0,37 au cours de la seule deuxième année.

L'évolution selon l'étiologie montre :

- chez l'homme : sur les 8 patients ayant une ostéoporose primitive et suivis pendant deux ans, l'augmentation annuelle moyenne de l'IRV est de 1,62 la première année, de 0,81 sur les deux ans de traitement et est nulle au cours de la deuxième année.

- au cours des ostéoporoses essentielles chez la femme : sur 41 patientes suivies pendant un an, l'augmentation annuelle moyenne de l'IRV est de 1,73.

Sur 34 patientes parmi ces 41, suivies pendant deux ans, on note : une augmentation de 1,58 la première année, de 0,91 au cours des deux ans de traitement et de 0,24 au cours de la deuxième année.

- au cours des ostéoporoses secondaires : la première année sur 14 patients, l'augmentation moyenne de l'IRV est de 3,21. Sur 11 de ces 14 patients, traités pendant deux ans, l'augmentation annuelle moyenne de l'IRV est de 4 au cours de la première année, de 2,31 sur la totalité des deux ans de traitement et de 0,54 au cours de la deuxième année.

3 - LES TASSEMENTS VERTEBRAUX SOUS TRAITEMENT

Leur étude inclut les nouveaux tassements vertébraux survenus sous traitement et l'aggravation de tassements antérieurs.

a/ Les résultats globaux montrent :

- sur les 63 patients suivis pendant un an de traitement 26 d'entre eux ont eu au moins un tassement vertébral soit 41 % des patients. Au total, pendant cette période on dénombre 49 tassements vertébraux (soit 0,87 par patient).

NOMBRE DE CAS		Période de traitement	Augmentation moyenne de l'I.R.V./an	Nouveaux tassements vertébraux sous traitement	
				Nbre de patients	Nbre de tassements
TOTAL		63 1e année	1,86	26/13 (41 %)	49
		53 1e année	1,77	20/53 (37 %)	42
		24 mois	1,08	22/53 (41 %)	47
		2e année <i>seule</i>	0,37	5/53 (9,6 %)	5
	FEMMES	41 1e année	1,73	16/41 (39 %)	25
		34 1e année	1,58	12/34 (35 %)	21
		24 mois	0,91	14/34 (41 %)	24
		2e année <i>seule</i>	0,24	3/34 (8,8 %)	3
8	HOMMES	1e année	1,62	3/8 (37 %)	5
		24 mois	0,81	3/8 (37 %)	5
		2e année <i>seule</i>	0	0/8 (0 %)	0
14	SECONDAIRES	1e année	3,21	5/14 (35 %)	16
		1e année	4,08	5/11 (45 %)	16
		24 mois	2,31	5/4 (45 %)	18
		2e année <i>seule</i>	0,54	2/4 (18 %)	2

TABEAU N° V
EVOLUTION DE L'INDICE RADIOLOGIQUE VERTEBRAL ET TASSEMENTS VERTEBRAUX NOUVEAUX CHEZ LES
OSTEOPOROTIQUES TRAITES PAR L'ASSOCIATION FLUORURE DE SODIUM- CALCIUM - VITAMINE D

- sur les 53 patients suivis pendant deux ans, on en dénombre 20 avec un nouveau tassement vertébral au cours de la première année de traitement, soit 37 % des patients, 5 avec un nouveau tassement vertébral au cours de la deuxième année soit 9,6 % et 22 patients sur la durée totale des deux années de traitement, soit 41 %. Trois patients se sont tassés à la fois la première et la deuxième année. Au total, sur ces 53 patients on dénombre 47 tassements vertébraux nouveaux, 42 pendant la première année, et 5 pendant la deuxième année (soit 0,88 tassement vertébral par patient).

b/ Les résultats selon l'étiologie et le sexe (tableau V)

- les ostéoporoses essentielles de la femme : sur 41 patientes, suivies pendant un an, 16 ont eu un tassement vertébral soit 39 %. Au total, 26 tassements vertébraux sont survenus (soit 0,60 tassement vertébral par patiente).

Sur 34 patientes suivies pendant deux ans, on dénombre 12 patientes ayant eu au moins un tassement vertébral au cours de la première année thérapeutique, soit 35 %, 3 patientes ayant eu un tassement vertébral au cours de la deuxième année, soit 8,8 %, et 14 patientes avec tassement sur les deux années de traitement soit 41 %. Une seule patiente a eu des tassements vertébraux à la fois la première et la deuxième année de traitement. Au total ces 34 patientes ont présenté 24 tassements vertébraux, 21 la première année et 3 la deuxième année de surveillance, (soit 0,70 tassement vertébral par patiente).

- les ostéoporoses secondaires : sur 14 patients suivis pendant la première année, 5 d'entre eux ont eu un nouveau tassement vertébral soit 35 %. Au total, on dénombre 16 tassements vertébraux pendant cette période (soit plus d'un par patient).

Sur 11 patients suivis deux ans, 5 d'entre eux ont eu un nouveau tassement vertébral la première année soit 18 %, et 5 ont eu un nouveau tassement au cours de la période de surveillance de deux ans. Deux patients se sont tassés à la fois la première et la deuxième année de traitement. Au total, on dénombre 18 tassements vertébraux sur 2 ans, pour ces 11 malades, 16 la première année et deux la deuxième. Parmi les 5 patients qui ont subi des tassements vertébraux on note, qu'un avait une corticothérapie en cours, un deuxième avait à la fois une corticothérapie en cours et des antécédents d'hyperthyroïdie opérée, deux autres étaient hyperthyroïdiens traités et un patient avait des antécédents d'immobilisation de trois mois pour chirurgie.

- les résultats chez l'homme : 8 sujets masculins avaient une ostéoporose sans cause décelable avec au moins un tassement vertébral. Tous ont eu deux ans de traitement. Trois ont vu survenir de nouveaux tassements vertébraux. Au total on dénombre 5 tassements vertébraux pendant la période thérapeutique de deux ans, tous au cours de la première année, (soit 0,62 tassement vertébral par patient).

En résumé, l'analyse des résultats radiologiques globaux obtenus, montre dans tous les cas une augmentation annuelle de l'IRV nettement moins importante la deuxième année de traitement que la première année, puisque sur la totalité des malades suivis pendant deux ans, soit 53, l'augmentation est de 1,77 la première année et 0,37 la deuxième année. Le phénomène se retrouve très nettement au niveau des formes étiologiques. Ainsi, dans les ostéoporoses essentielles de la femme, l'augmentation moyenne de l'IRV par an est de 1,58 la première année et de 0,24 la deuxième année. Chez l'homme, dans les ostéoporoses essentielles, cette augmentation est de 1,62 la première

année et nulle la deuxième année. Dans les ostéoporoses secondaires, l'IRV augmente fortement la première année avec une moyenne de 4,08 pour chuter à 0,54 la deuxième année. Pour ce qui est des tassements vertébraux, 41 % des patients suivis deux ans ont au moins un tassement vertébral sous traitement. Le chiffre est à peu près retrouvé dans les ostéoporoses essentielles féminines (41 % de sujets qui se tassent), et masculins (37 %) pour les deux ans de traitement. Dans les ostéoporoses secondaires, 45 % des sujets voient apparaître un tassement vertébral au cours du traitement.

Comme le reflète l'IRV, cette fréquence de sujets qui ont un tassement sous traitement diminue de la première à la deuxième année, puisqu'elle passe respectivement de 37 % à 9,6 %, sur le total (53) des malades suivis deux ans, de 35 % à 8,8 % chez les femmes atteintes d'ostéoporose essentielle, de 37 % à 0 % chez les hommes et de 45 % à 18 % dans les ostéoporoses secondaires. Ces résultats montrent que les sujets atteints d'ostéoporose secondaire sont plus nombreux à avoir un nouveau tassement et surtout font beaucoup plus de tassements par individu que les sujets ayant une ostéoporose essentielle (16 tassements pour 5 sujets dans le premier cas, contre 21 tassements pour 12 sujets et 5 tassements pour 3 sujets dans le deuxième cas), ce que reflète la forte augmentation de l'IRV par an dans ces ostéoporoses secondaires.

III - LES CORRELATIONS RADIO-CLINIQUES

1 - CORRELATIONS ENTRE LA DOULEUR ET LES TASSEMENTS VERTEBRAUX NOUVEAUX

Le tableau III montre l'absence de corrélation entre la survenue d'épisodes douloureux aigus et l'apparition d'un nouveau tassement vertébral. Ainsi, on dénombre sur 52 patients suivis deux ans, 22 épisodes douloureux aigus dont 15 correspondent à un nouveau tassement radiologiquement confirmé, et 7 ne s'accompagnent d'aucune modification radiologique. Comme on dénombre, au total sur ces deux ans, 49 tassements vertébraux, 27 d'entre eux ont donc été silencieux sur le plan douloureux. On note donc qu'un bon nombre de tassements vertébraux sont totalement indolores et que les patients ostéoporotiques souffrent volontiers de douleurs rachidiennes aiguës du fait de discopathies sur des segments tassés.

2 - CORRELATION ENTRE LA PERTE DE TAILLE ET LES NOUVEAUX TASSEMENTS VERTEBRAUX (tableau VI)

Nous avons vu que 15 patients ont perdu au moins 2 cm pendant les deux ans de surveillance. Dans 10 cas, sur ces 15 patients, la perte de taille s'accompagnait de tassements vertébraux. Dans 5 cas, les patients ont perdu entre 2 et 4 cm sans modification radiologique. Enfin, 12 patients ont eu des tassements vertébraux sans modification notée de la taille.

Il n'existe pas non plus de corrélation entre l'importance de la perte de taille et le nombre de tassements vertébraux puisque certains patients n'ont pas perdu de taille avec deux à trois tassements vertébraux nouveaux.

3 - AGE ET NOUVEAUX TASSEMENTS VERTEBRAUX (tableau VII)

L'étude de la répartition des sujets qui ont eu au moins un tassement vertébral nouveau par tranche d'âge ne montre pas de différence notable d'une tranche d'âge à l'autre. Ainsi, ces tassements apparaissent-ils chez 40 % des hommes entre 50 et 59 ans, chez 42 % des femmes entre 50 et 59 ans, chez 41,6 % des femmes entre 60 et 69 ans et chez 47,6 % des femmes entre 70 et 79 ans. De même, le nombre de tassements vertébraux par individu est sensiblement identique quelle que soit la tranche d'âge considérée.

4 - POIDS ET NOUVEAUX TASSEMENTS VERTEBRAUX

Si l'on considère comme obèse les sujets ayant un poids supérieur de 10 % au moins au poids théorique, défini par la formule de Lorentz ($Pkg = Tcm - 100 - \frac{Tcm - 150}{4}$ chez l'homme et $Pkg = Tcm - 100 - \frac{Tcm - 150}{2,5}$ pour la femme),

nos ostéoporotiques se répartissent de la manière suivante au moment de la mise en route du traitement.

- chez l'homme : sur 10 patients, 7 étaient obèses et 3 non obèses

Nombre de Patients	Diminution de la taille au bout de 24 mois	Nouveaux Tassements vertébraux
10	≥ 2 cm	+
5	≥ 2 cm	0
12	0	+
25	0	0

TABEAU n° VI

CORRELATION ENTRE LA DIMINUTION DE LA TAILLE ET L'APPARITION DE NOUVEAUX TASSEMENTS VERTEBRAUX

TRANCHES D'AGE		30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	TOTAL
HOMMES	Nombre de cas	1/1	0	2/5 (40 %)	0	0	3
	Nombre de nouveaux tassements	1		4			
FEMMES	Nombre de cas	0	0	3/7 (42 %)	10/24 (41,6 %)	10/21 (47,6 %)	23
	Nombre de nouveaux tassements			4	20	23	

TABEAU VII - REPARTITION DES SUJETS OSTEOPOROTIQUES AYANT EU DES TASSEMENTS VERTEBRAUX AU COURS DU TRAITEMENT EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

- chez la femme : sur 52 patientes, 27 étaient obèses et 25 non obèses.

Parmi les sujets qui ont eu des tassements vertébraux sous traitement chez l'homme : 2 sur 3 étaient des obèses, chez la femme : 15 sur 21 étaient obèses.

Au total, sur 34 obèses des deux sexes ayant une ostéoporose, 17 voient apparaître un nouveau tassement vertébral soit 50 %, alors que parmi les 28 sujets non obèses, 7 seulement, soit 25 % se tassent au cours du traitement.

En résumé, plus de la moitié des tassements vertébraux subis par nos patients en cours de traitement par l'association fluorure de sodium, calcium, vitamine D sont restés sans traduction clinique. La mesure de la perte de taille n'est pas un bon reflet des tassements vertébraux nouveaux et s'avère être un examen peu fiable dans les conditions habituelles où sont mesurés les malades. Alors que l'âge ne paraît pas un facteur aggravant pour la survenue de nouveaux tassements vertébraux, l'obésité paraît un facteur de risque important puisque la moitié des sujets obèses se tassent contre 1/4 de non obèses.

IV - LES RESULTATS BIOLOGIQUES

1 - LA NUMERATION GLOBULAIRE ET LA FORMULE SANGUINE

Aucune modification de ces paramètres n'a été observée au cours du traitement. Une de nos malades présentait une anémie évoluant depuis plusieurs années, sans étiologie connue. Aucune aggravation n'est survenue.

2 - LA CREATININEMIE (figure n° 8)

Aucune modification de la créatininémie n'est survenue au cours de la période thérapeutique. Le chiffre le plus élevé noté est de 14 mg/l. La créatininémie moyenne est à :

- $9,74 \pm 2,24$ mg/l avant le traitement, (N = 45),
- $9,47 \pm 2,63$ mg/l au 1er semestre (N = 43)
- $8,96 \pm 1,47$ mg/l au 2ème semestre (N = 33),
- $9,60 \pm 2,44$ mg/l au 3ème semestre (N = 29),
- $9,08 \pm 2,19$ mg/l au dernier semestre (N = 53).

3 - LES EXAMENS PHOSPHOCALCIQUES SANGUINS (figure 7)

- La calcémie n'a subi aucune modification significative. La moyenne est :

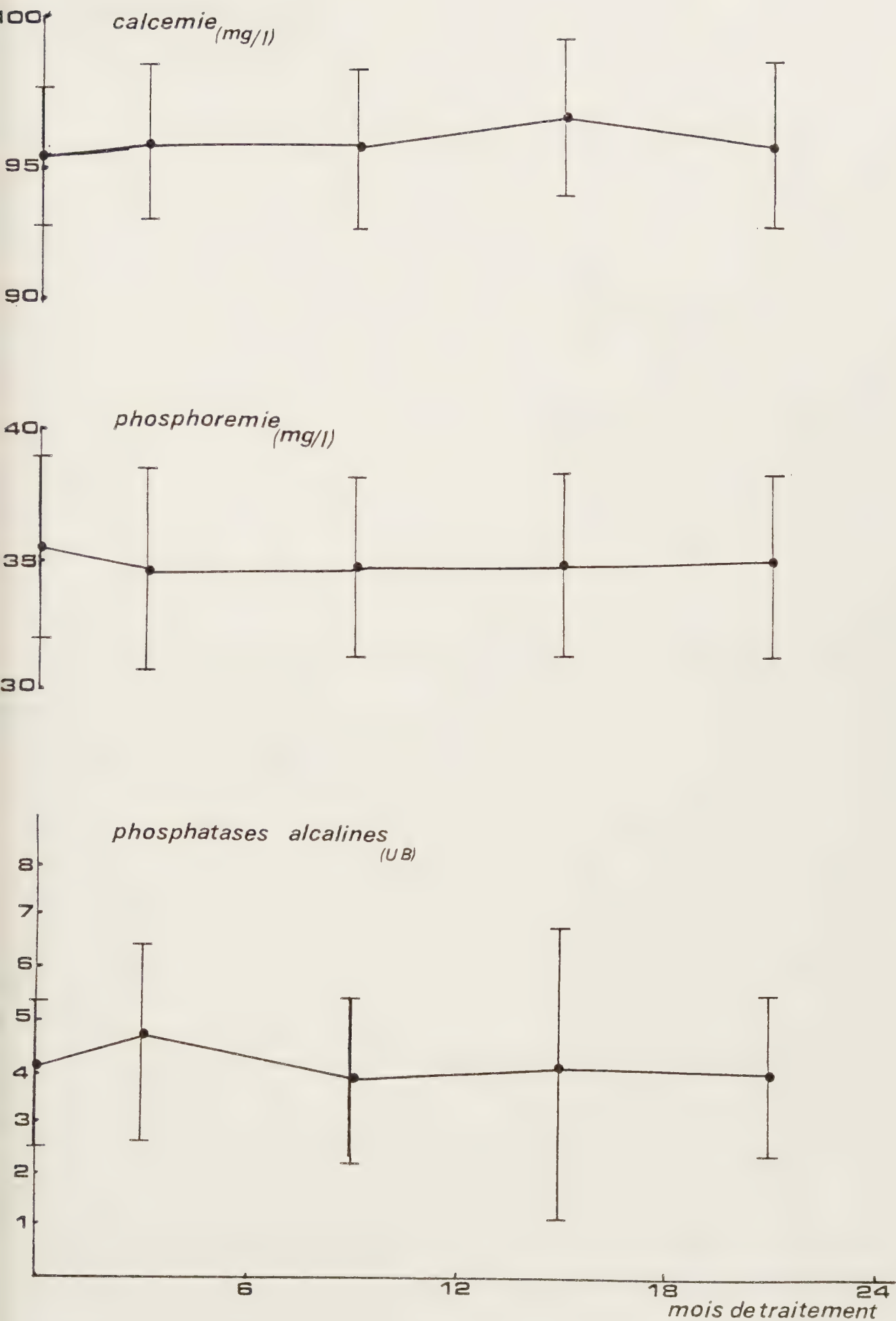
- $95,55 \pm 2,68$ mg/l avant traitement (N = 65),
- $96,09 \pm 3,03$ mg/l au 1er semestre (N = 65),
- $95,83 \pm 3,2$ mg/l au 2ème semestre (N = 65)
- $97,04 \pm 3,02$ mg/l au 3ème semestre (N = 52)
- $95,49 \pm 3,24$ mg/l au 4ème semestre (N = 52).

- La phosphorémie ne s'est pas modifiée de manière significative. La moyenne est à :

- $33,45 \pm 3,50$ mg/l avant traitement (N = 65),
- $34,67 \pm 3,96$ mg/l au 1er semestre (N = 65)
- $34,81 \pm 3,46$ mg/l au 2ème semestre (N = 65),
- $34,76 \pm 3,70$ mg/l au 3ème semestre (N = 52),
- $35,03 \pm 3,43$ mg/l au 4ème semestre (N = 52).

- Les phosphates alcalines : aucune modification significative n'est à signaler. Tout au plus peut-on noter une légère ascension de leur taux au premier semestre. La moyenne obtenue est :

- $4,10 \pm 1,51$ U.B. avant traitement (N = 65),
- $4,67 \pm 1,83$ U.B. au 1er semestre (N = 65),
- $3,92 \pm 1,67$ U.B. au 2ème semestre (N = 65),
- $4,10 \pm 2,80$ U.B. au 3ème semestre (N = 52),
- $4,01 \pm 1,59$ U.B. au 4ème semestre (N = 52).



re n° 7

ution sous FNa + Ca + vit. D de la calcémie, la phosphorémie et des phosphatases alcalines.

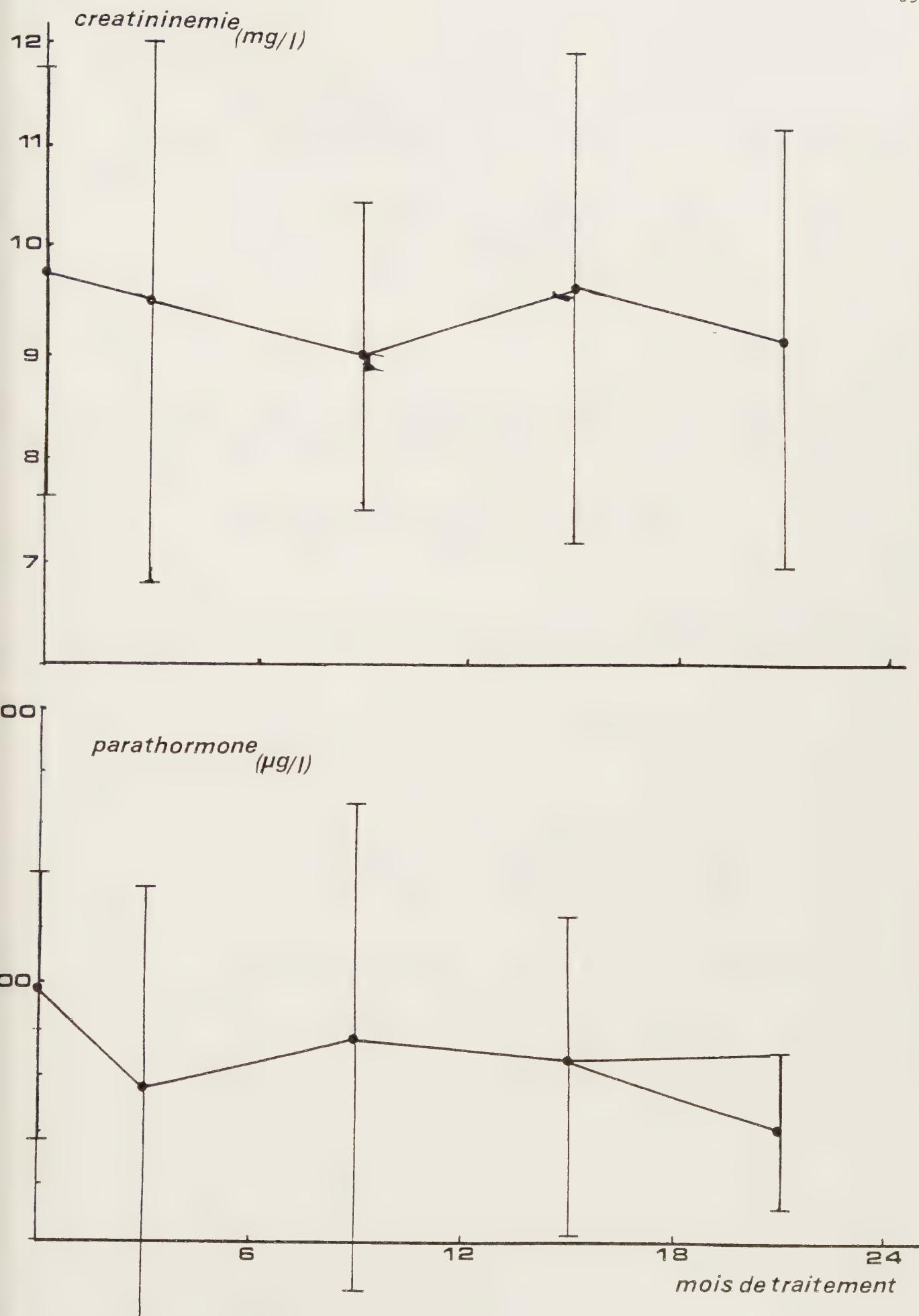


figure n° 8
évolution sous FNa + Ca + vit. D de la créatininémie et de la parathormone.

4 - LA PARATHORMONE (figure n° 8)

Voit son taux diminuer sous traitement, mais de manière non significative. Les moyennes notées sont à :

- 978,42 ± 1068 pig/l avant traitement (N = 19),
- 596,11 ± 757 pig/l au 1er semestre (N = 18),
- 767,71 ± 923 pig/l au 2ème semestre (N = 21),
- 646,14 ± 617 pig/l au 3ème semestre (N = 18),
- 427,14 ± 309 pig/l au 4ème semestre (N = 28).

5 - LA FLUOREMIE

Le dosage de la fluorémie n'étant réalisable au laboratoire que depuis fin 1978, nous ne possédons pas de fluorémie de départ, et notre étude porte sur un nombre limité de malades. On note cependant une élévation très importante de la fluorémie puisque les moyennes sont à :

- 0,200 mg/l au 2ème semestre sur 9 patients,
- 0,190 mg/l au 3ème semestre sur 5 patients,
- 0,261 mg/l au 4ème semestre sur 12 patients.

Les valeurs extrêmes obtenues sont de 0,080 mg/l (2ème semestre de traitement), et 0,519 mg/l (3ème semestre thérapeutique). Les valeurs de base du laboratoire établies sur 30 patients sont de 0,032 ± 0,012 mg/l.

6 - LES EXAMENS PHOSPHOCALCIQUES URINAIRES (figure n° 9)

- La calciurie ne se modifie pas sous traitement, les moyennes sont :

- 151,98 ± 74,56 mg/24 h avant traitement (N = 59),
- 164,69 ± 72,10 mg/24 h au 1er semestre (N = 58),
- 179,21 ± 86,56 mg/24 h au 2ème semestre (N = 57),
- 181,51 ± 80,13 mg/24 h au 3ème semestre (N = 52),
- 161,51 ± 75,85 mg/24 h au 4ème semestre (N = 52).

- L'hydroxyprolinurie ne varie pas de manière significative :

- 45,54 ± 17,7 mg/24 h avant traitement (N = 57),
- 47,14 ± 18,66 mg/24 h au 1er semestre (N = 59),
- 45,55 ± 25,28 mg/24 h au 2ème semestre (N = 59),
- 45,71 ± 25,68 mg/24 h au 3ème semestre (N = 52),
- 40,29 ± 19,13 mg/24 h au 4ème semestre (N = 52).

7 - LA FLUORURIE

Nous ne possédons pas de valeur au 1er semestre de traitement. Les valeurs obtenues sont :

- 5,71 mg/24 h au 2ème semestre (N = 8),
- 8,35 mg/24 h au 3ème semestre (N = 12),
- 8,28 mg/24 h au 4ème semestre (N = 10).

Les valeurs extrêmes sont 1,32 mg/24 h (2ème semestre) et 19,41 mg/24 h, cette dernière valeur étant obtenue au 20ème mois de traitement. La fluorurie augmente donc très fortement sous traitement.

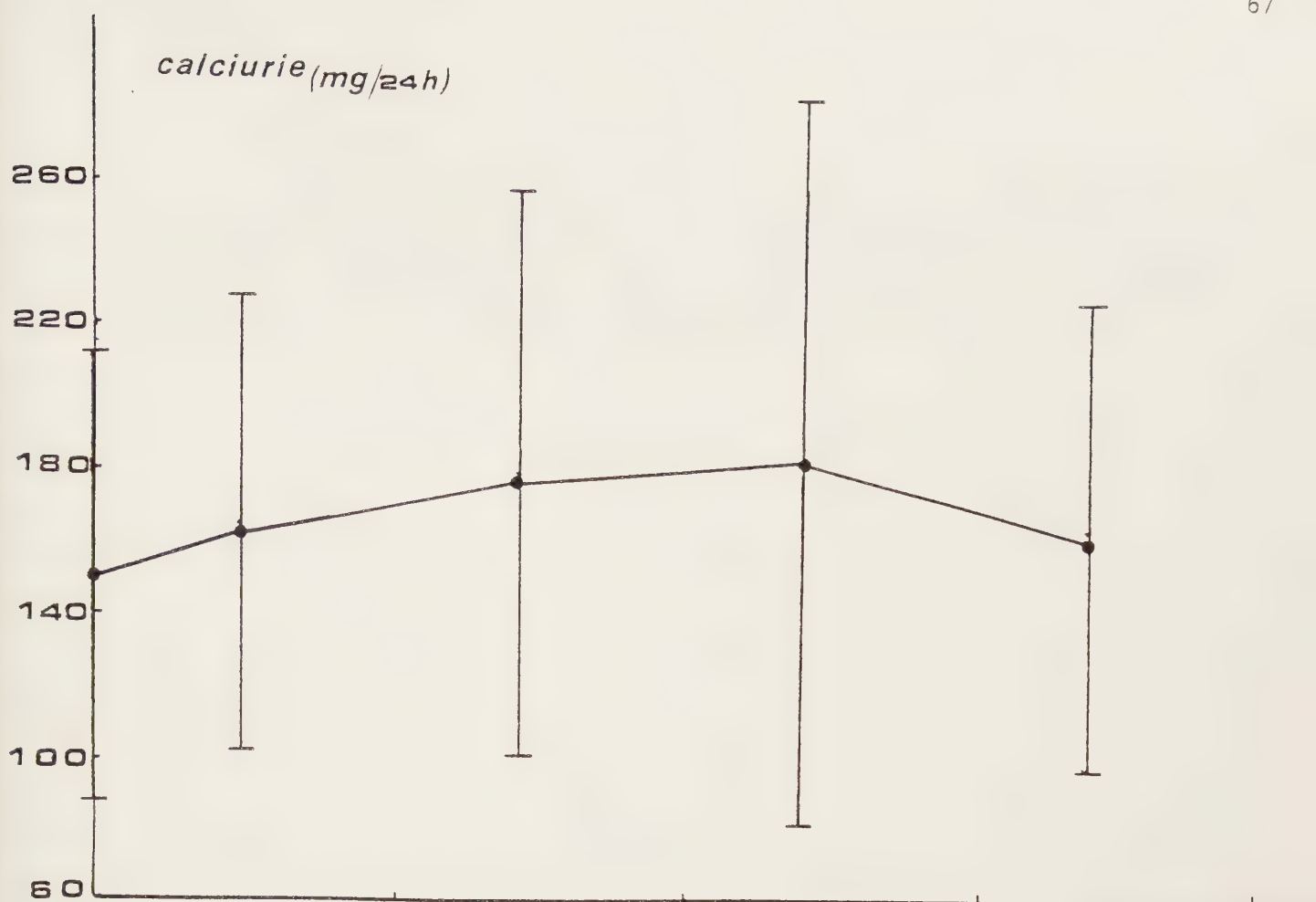
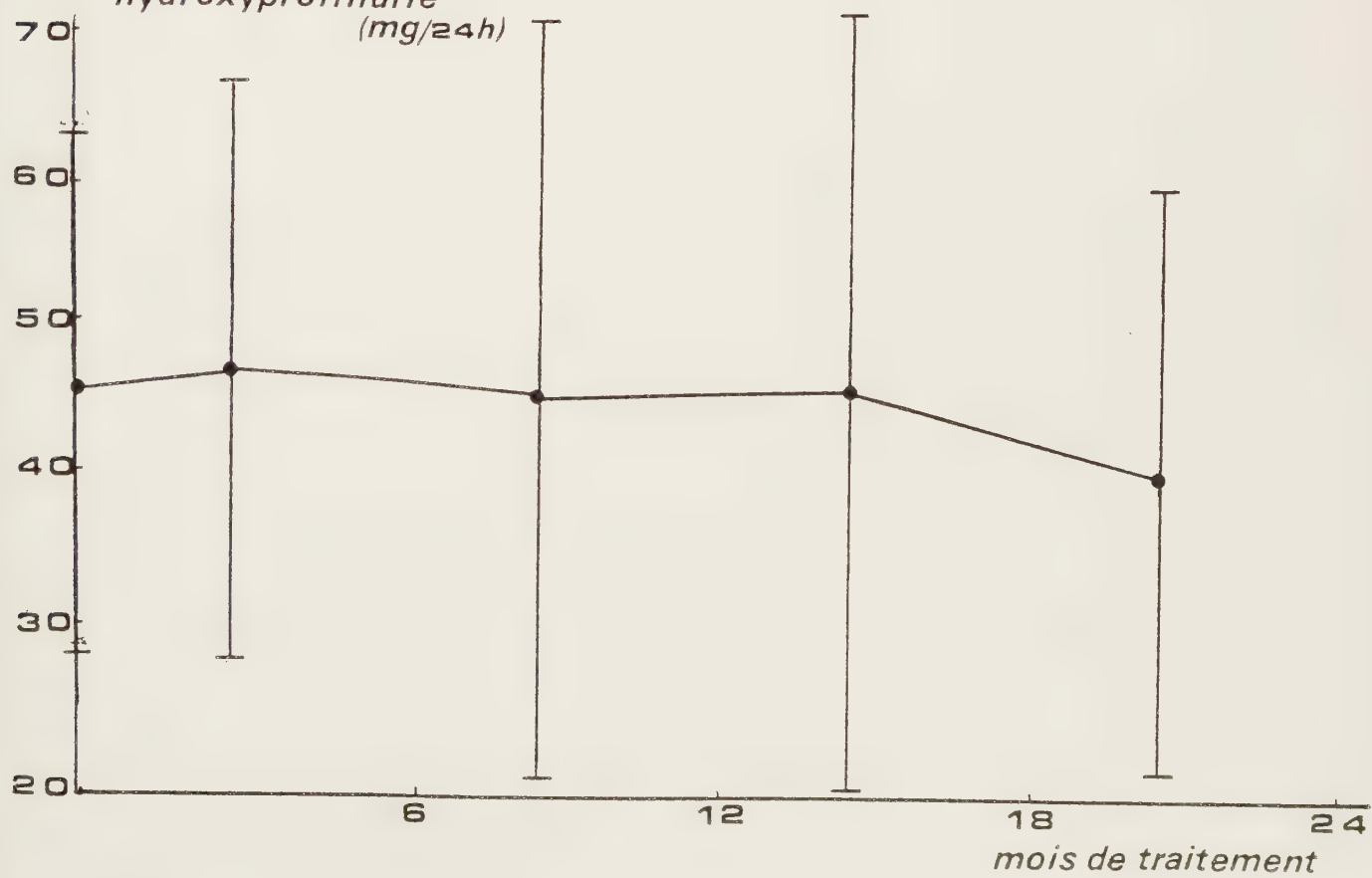
calciurie (mg/24h)*hydroxyprolinurie (mg/24h)*

Figure n° 9

Evolution sous FNa + Ca + vit. D de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie.

En résumé :

Les examens biologiques pratiqués chez nos ostéoporotiques traités pendant deux ans par l'association fluorure de sodium, calcium, vitamine D ne mettent pas en évidence de modifications notables en particulier des paramètres phosphocalciques sanguins et urinaires. On retient seulement la forte augmentation de la fluorémie et de la fluorurie qui traduisent la bonne absorption du fluorure de sodium utilisé.

V - LE CAMERON

Les mesures de la quantité de minéral osseux ont été réalisées au Centre de Médecine Nucléaire par la méthode d'absorptiométrie photonique de CAMERON, avant et après traitement, chez 26 de nos patients ostéoporotiques (trois hommes et 23 femmes), au niveau de l'extrémité inférieure des deux os de l'avant-bras. Les résultats obtenus sont les suivants :

- à droite : $0,545 \pm 0,108$ g/cm² avant traitement et
 $0,542 \pm 0,136$ g/cm² après deux ans de traitement
(t = 0,1039).
- à gauche : $0,591 \pm 0,131$ g/cm² avant traitement et
 $0,585 \pm 0,150$ g/cm² après traitement (t = 0,1519).

Il n'existe donc pas de différence significative de la quantité de minéral osseux ainsi mesuré avant et après deux ans de traitement, par l'association fluor-calcium-vitamine D.

L'étude plus en détail des résultats montrent que trois malades seulement voient augmenter la quantité de minéral osseux à droite et à gauche au bout de deux ans de traitement, dix malades la voient diminuer des deux côtés alors que pour les 13 autres les modifications entre la quantité de tissu osseux avant et après traitement sont soit insensibles soit dissociées, la quantité de minéral augmentant d'un côté et non de l'autre. Parmi les 26 patients qui ont été suivis, dix ont eu de nouveaux tassements vertébraux. Parmi ces dix patients, un a augmenté sa quantité de minéral osseux, 5 l'ont diminué.

En l'absence de valeurs de référence établies au Centre de Médecine Nucléaire de Lyon, si l'on compare nos résultats à ceux de la littérature, la moyenne de la quantité de minéral osseux de nos ostéoporotiques, qui peut être considérée comme identique à droite et à gauche, est nettement supérieure aux valeurs du sujet normal trouvées par GOLDSMITH (1973), qui note chez la femme blanche une moyenne à $0,4547 \pm 0,0833$ g/cm² d'os sur 1608 sujets. Cette différence est encore plus marquée si l'on prend en considération l'âge de nos patientes qui ont une moyenne supérieure à 60 ans, la valeur moyenne normale proposée par GOLDSMITH étant entre 60 et 69 ans sur 194 patientes $0,3963 \pm 0,0808$ g/cm².

Donc, l'étude par absorptiométrie photonique de la quantité de minéral osseux ne montre pas de modification de celui-ci sous fluor-calcium-vitamine D. A priori, si l'on tient compte du fait que nos ostéoporotiques ont en moyenne par cette méthode une quantité de minéral osseux supérieur à celle de sujets normaux, la technique de Cameron qui renseigne globalement sur l'os cortical et l'os spongieux des épiphyses radiale et cubitale ne paraît pas refléter l'état d'ostéoporose tel que nous l'avons défini et mesuré chez nos patients et de ce fait ne nous apparaît pas comme un moyen fiable d'appréciation de l'efficacité thérapeutique.

VI - LES RESULTATS HISTOLOGIQUES

40 patients ont subi deux biopsies osseuses, une avant mise en route du traitement et une deuxième au terme des deux ans de l'association fluorure de sodium, calcium, vitamine D.

Le tableau VIII regroupe les résultats histologiques globaux pour chaque paramètre interprétable avant et après traitement, sans tenir compte de l'étiologie, de l'âge et du sexe.

I - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES

(Nous avons laissé en Anglais les légendes histologiques, des graphiques montrant l'évolution des paramètres.)

1/ Le volume trabéculaire osseux (VTO) :(figure 10)

Il augmente d'une manière très hautement significative ($n = 27$, $t = 3,8435$, $p < 0,001$). Il est multiplié par 1,8, la moyenne passant de $9,46 \% \pm 2,72$ avant traitement à $17,04 \pm 9,88$ après traitement). L'étude détaillée des résultats, montre que dans les 27 cas où la biopsie osseuse est interprétable pour ce paramètre avant et après traitement, c'est-à-dire où le cylindre biopsique était complet et d'architecture non altérée, le VTO augmente 21 fois soit dans 77 % des cas, demeure stationnaire dans 2 cas ($7,7 \% \pm 7,7 \%$, $7,8 \% \pm 8,5 \%$) et diminue quatre fois (respectivement de $10,8 \% \pm 8 \%$, de $12,5 \% \pm 9,3 \%$, de $11,5 \pm 8,5 \%$ et de $11,5 \pm 8,5 \%$). Nous avons sorti de cette étude statistique notre patiente qui présentait curieusement un VTO normal de 19,5 % en dépit de tassements vertébraux et qui l'a augmenté à 21,1 % en fin de traitement.

Si l'on considère le VTO post traitement chez tous nos patients biopsiés, on note qu'il est mesurable 31 fois sur 40 (77 % des cas) et que sur 31 patients il est redevenu normal ou supérieur à la normale dans 20 cas soit dans 64 % des cas.

2/ Les surfaces ostéoïdes (SO) : (figure 11)

Leur augmentation est très hautement significative ($n = 33$, $t = 9,0526$, $p < 0,001$). Elle représente un des paramètres qui augmente le plus sous traitement. Leur moyenne passe de $19,08 \pm 9,97$ à $52,54 \pm 27,40 \%$ et elles sont donc multipliées par 2,7. Dans les 33 cas où les SO ont pu être mesurées, avant et après traitement, on note 30 fois leur augmentation, 3 fois elles demeurent stationnaires ($38 \% \pm 35 \%$, $25,7 \% \pm 24,8 \%$, et $18,4 \% \pm 20,7 \%$) et dans aucun cas elles ne diminuent. Dans tous les cas elles demeurent très supérieures à la normale en fin de traitement, les trois individus qui ne les augmentent pas ayant déjà des SO éte- dues avant traitement.

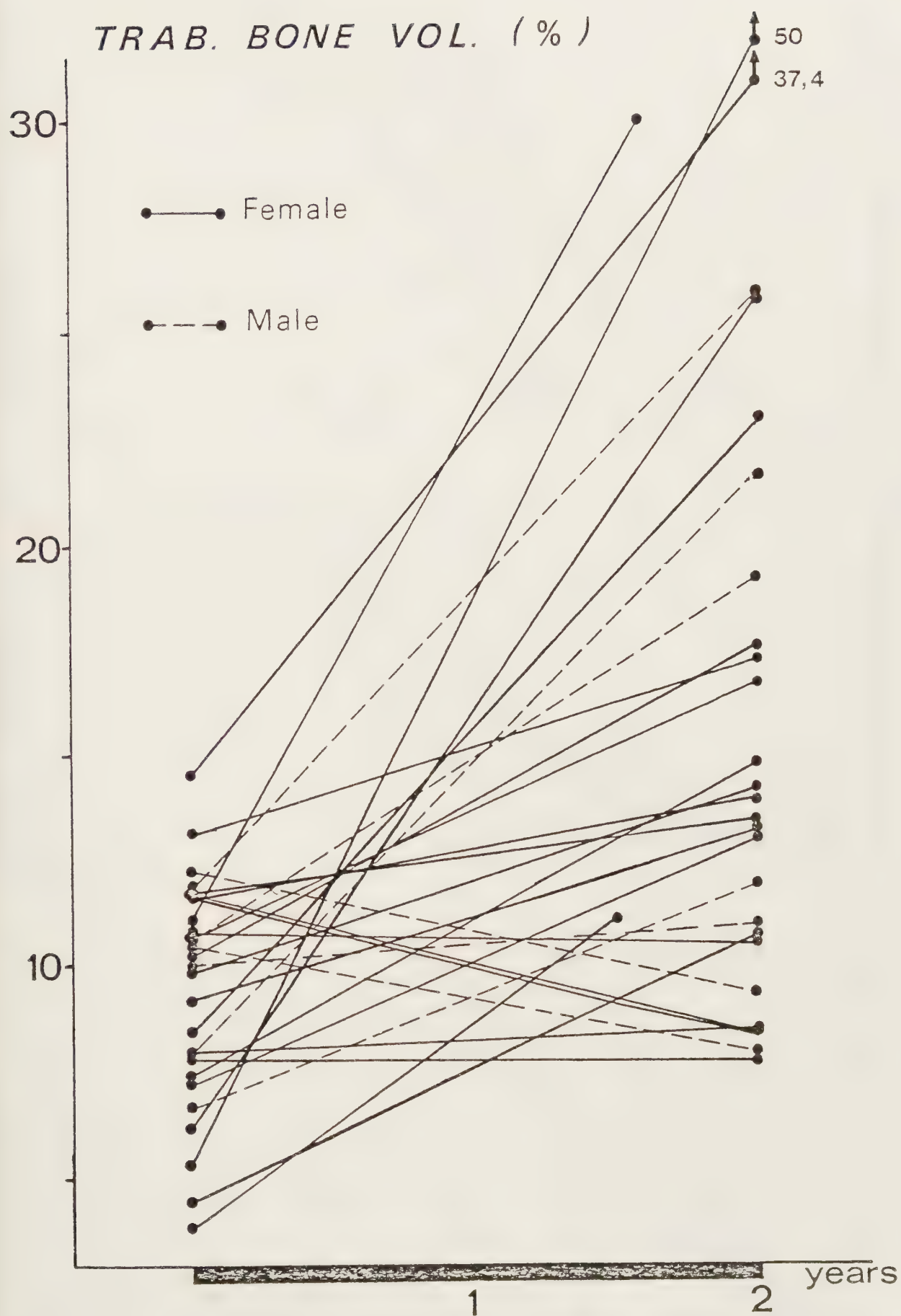


Figure n° 10

Changes in the trabecular bone volume in osteoporotic patients treated with NaF + Vit.D2 + Ca for 2 years.

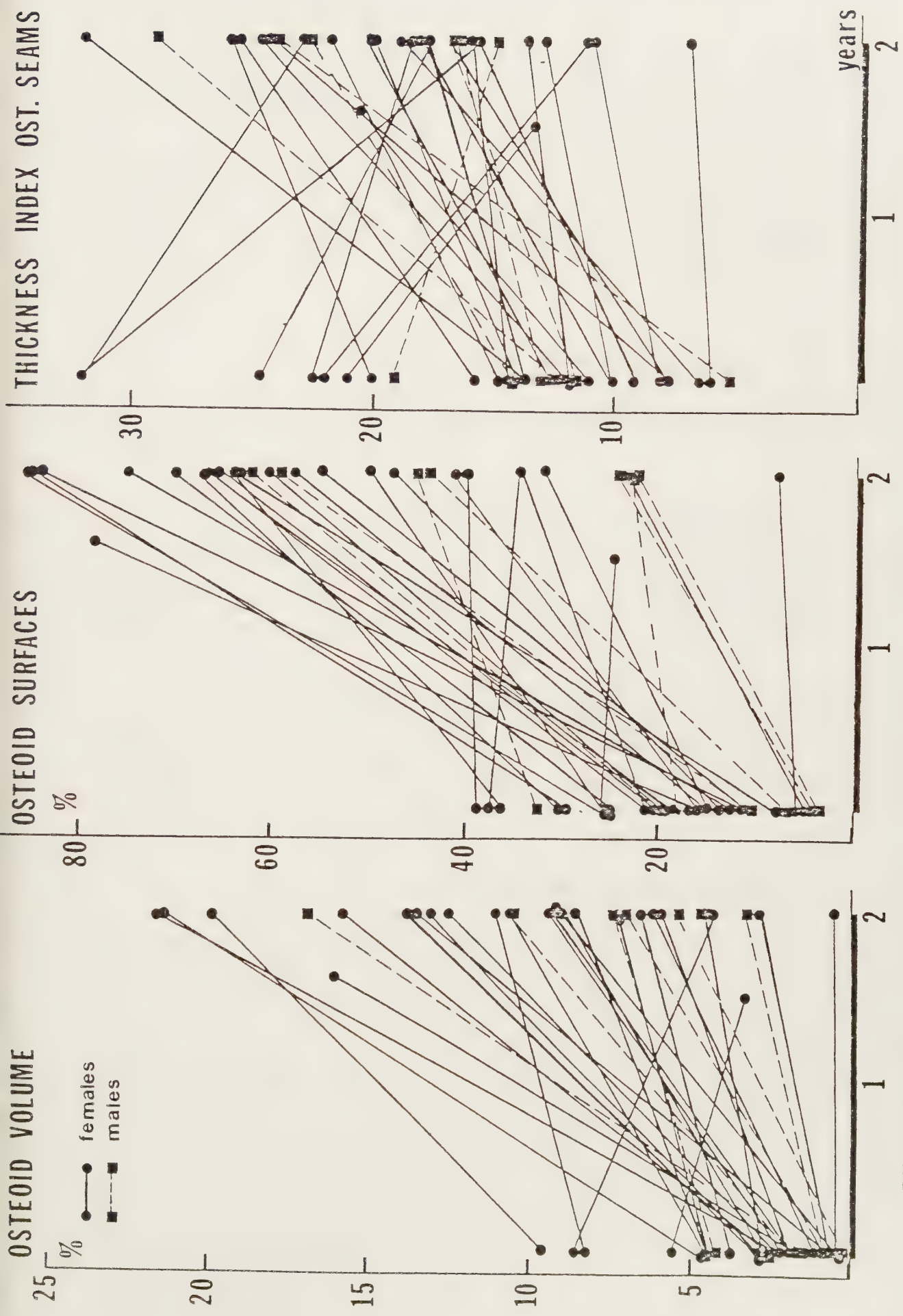


Figure 11
FNa - Vit D-Ca
A - B and C : changes in the osteoid parameters in patients with osteoporosis treated with 50 mg of FNa, 8000 IU of vitamin D2 and 1 g. of elemental calcium per day for 2 years.

3/ Le volume ostéoïde (VO): (figure 11)

Est un paramètre qui augmente aussi beaucoup sous traitement, cette augmentation étant très hautement significative ($n = 33$, $t = 7,5894$, $p < 0,001$). La moyenne passe de $2,96 \pm 2,37 \%$ avant traitement à $10,19 \pm 5,53 \%$ après traitement. Il est donc multiplié par 3,4. Sur les 33 cas où il est mesurable avant et après traitement, il augmente 30 fois, il demeure stationnaire dans deux cas ($0,34$ à $0,55$, $5,5$ à $3,3 \%$) et il ne diminue qu'une seule fois de $8,6$ à $4,3 \%$. Ce patient présentait un VO élevé avant traitement et il devient normal après. En fin de traitement, le VO est supérieur à la normale dans 29 cas, normal dans 4 cas et inférieur à la normale dans un cas. Chez ce dernier patient il est demeuré stationnaire ($0,74 \%$ à $0,55 \%$).

4/ L'indice d'épaisseur ostéoïde (IEO) : figure 11)

Augmente de manière hautement significative au bout de deux ans de traitement ($n = 33$, $t = 3,0939$, $p < 0,01$). Sa moyenne passe de $14,28 \pm 6,67$ à $18,79 \pm 5,47$.

L'étude détaillée des résultats met en évidence sur les 33 cas où il est mesurable avant et après traitement, dans 19 cas une augmentation de l'IEO, dans 6 cas une diminution et dans 8 cas il demeure stationnaire, augmentant chaque fois d'une manière non significative. Au terme du traitement, l'I.E.O. est mesurable 38 fois, il est normal dans 23 cas, supérieur à la normale dans 9 cas et inférieur à la normale dans 6 cas.

Parmi les 6 patients qui ont un IEO bas en fin de traitement, deux patients l'ont diminué sous traitement (respectivement de 21 à 13,5 et de 22 à 11) et quatre l'ont insuffisamment augmenté (respectivement de 8,1 à 11, de 6,0 à 7,0, de 10,00 à 13 et 11,5 à 12,7). On note que les deux qui ont un IEO bas en fin de traitement et qui l'ont diminué sous traitement avaient au départ un IEO à la limite supérieure de la normale.

Parmi les 9 patients qui ont un IEO élevé après deux ans de traitement, c'est-à-dire supérieur de 1 écart type à la normale, une seule patiente présentait un IEO élevé avant traitement. Il s'agit d'une patiente qui présentait à la fois une ostéoporose sévère (VTO à $4,4 \%$ pour une normale de $14,8 \pm 3,3$), et une ostéomalacie (IEO à 32, Vit. calcification à $0,41$). L'I.E.O. passe chez elle à 23,5 sous traitement alors que le VTO augmente à 10% . La vitesse de calcification demeure basse à $0,20$. Parmi les 8 autres patients à IEO élevé en fin de traitement si l'on considère comme franchement pathologique les valeurs de l'IEO supérieures de deux écarts types à la normale, on retient donc 4 patients présentant une ostéomalacie histologique franche avec des IEO à 32,1, 32,0, 29,0 et 26,0 et des vitesses de calcification respectivement à $0,30 \mu/\text{jour}$, $0,20 \mu/\text{jour}$, $0,50 \mu/\text{jour}$ et $0,47 \mu/\text{j.}$ Dans deux cas, l'IEO est limite à 25,5 et 24, mais la vitesse de calcification effondrée à $0,20$ dans les deux cas est en faveur d'une ostéomalacie. Dans un cas enfin, il existe une hyperostéoïdose simple (IEO à 24 et 24,7 avec vitesse de calcification à $0,42 \mu/\text{jour}$ et non mesurable dans le 2e cas). Au total, on dénombre 6 ostéomalacies histologiques vraies induites par le traitement sur 33 patients soit 18% des cas.

Paramètres Histologiques	V.T.O. (%)	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	S.R. (%)	V.C. (um/j)	S.L.P. (u2)
Avant traitement	9,46 + 2,72	2;96 + 2,37	19,08 + 9,97	14,28 + 6,67	4,95 + 2,26	0,56 + 0,19	55,46 + 5,96
Après deux ans de traitement	17,04 + 9,88	10,19 + 5,53	52,54 + 21,4	18,79 + 5,47	6,6 + 3,39	0,61 + 0,34	57,16 + 6,30
Nombre de cas	27	33	33	33	30	25	20
Significance	p < 0,001 t.h.s.	p < 0,001 t.h.s.	p < 0,001 t.h.s.	p < 0,01 h.s.	p < 0,01 h.s.	n.s.	n.s.

t.h.s. = très hautement significatif

h.s. = hautement significatif

n.s. = non significatif

TABLEAU VIII - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES APRES DEUX ANS DE TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
FLUORURE DE SODIUM - CALCIUM - VITAMINE D.

Il est à noter que tous les patients qui ont un IEO bas avant traitement - c'est-à-dire inférieur de un écart type à la normale - l'augmente sous traitement de manière très hautement significative ($n = 23$, $t = 6,9985$, $p < 0,001$) et que tous les patients qui l'ont élevé au-dessus d'un écart type par rapport à la normale diminue fortement sans qu'il ne devienne jamais inférieur à la normale. Le petit nombre de cas (3) ne permet pas pour ces derniers une étude statistique.

5/ Les surfaces de résorption (SR):(figure 12)

Leur augmentation est hautement significative ($n = 30$, $t = 2,9240$, $p < 0,01$), mais est moins importante que l'augmentation des paramètres ostéoïdes, et du VTO. Elles sont multipliées par 1,3, leur moyenne passant de $4,95 \pm 2,26$ % avant traitement à $6,6 \pm 3,39$ % après deux ans de traitement. Sur les 30 cas où elles sont mesurables avant et après traitement, elles augmentent 12 fois, peuvent être considérées comme stationnaires 14 fois et diminuent 4 fois. Au terme du traitement, les SR sont supérieures à la normale dans 21 cas, normales dans 8 cas et inférieures à la normale dans un cas.

6/ La vitesse de calcification (VC) : (figure 13)

Elle ne subit pas de modification significative sous traitement ($n = 25$, $t = 0,4288$). Sa moyenne passe de $0,56 \pm 0,19$ $\mu\text{m}/\text{jour}$ avant traitement à $0,61 \pm 0,34$ $\mu\text{m}/\text{jour}$ après traitement.

Sur les 25 cas où elle est mesurable avant et après traitement, elle diminue dans 9 cas, augmente dans 7 cas et demeure stationnaire dans 9 cas. En fin de traitement, elle est inférieure à la normale dans 12 cas avec un effondrement dans 6 cas où elle est inférieure à 0,30. Elle est normale dans 13 cas.

7/ Les surfaces de section des lacunes périostéocytaires (SLP) :

Elles augmentent faiblement et d'une manière non significative ($n = 20$, $t = 0,8126$) puisque leur valeur moyenne passe de $55,46 \pm 5,96$ μ^2 avant traitement à $57,16 \pm 6,30$ μ^2 après traitement.

En résumé

L'étude histologique osseuse chez nos ostéoporotiques considérés dans leur ensemble indépendamment de l'étiologie, de l'âge ou du sexe met en évidence une prédominance de la stimulation ostéoblastique avec augmentation hautement significative de l'Indice d'épaisseur ostéoïde très hautement singificative des surfaces et volume ostéoïdes, qui associée à une augmentation moindre des surfaces de résorption et à une absence de modification de la vitesse de calcification aboutit à une augmentation très significative du volume trabéculaire osseux.

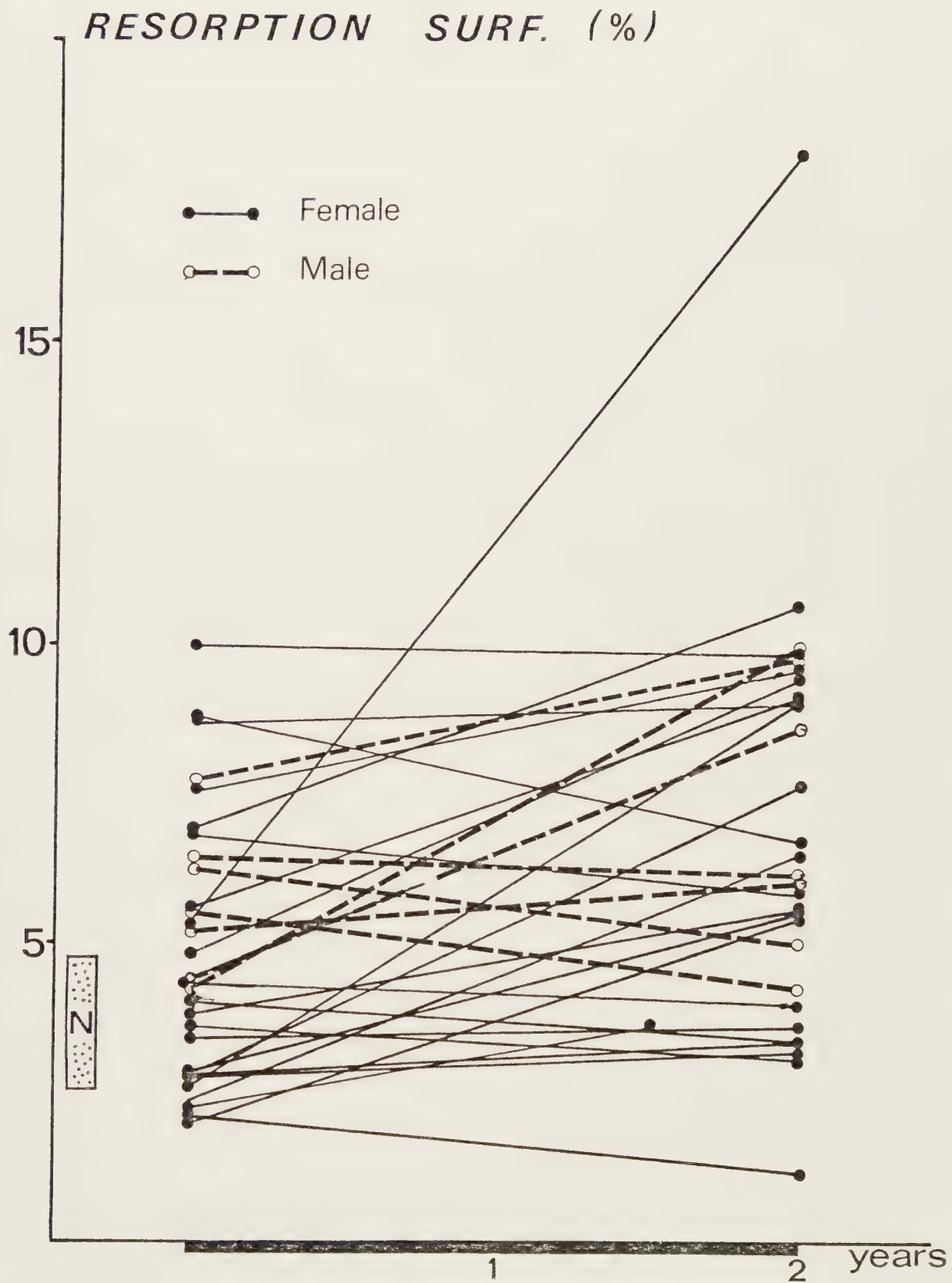


Figure n° 12

Changes in the trabecular resorption surfaces in osteoporotic patients treated with
- Vit.D2 - Ca for 2 years.

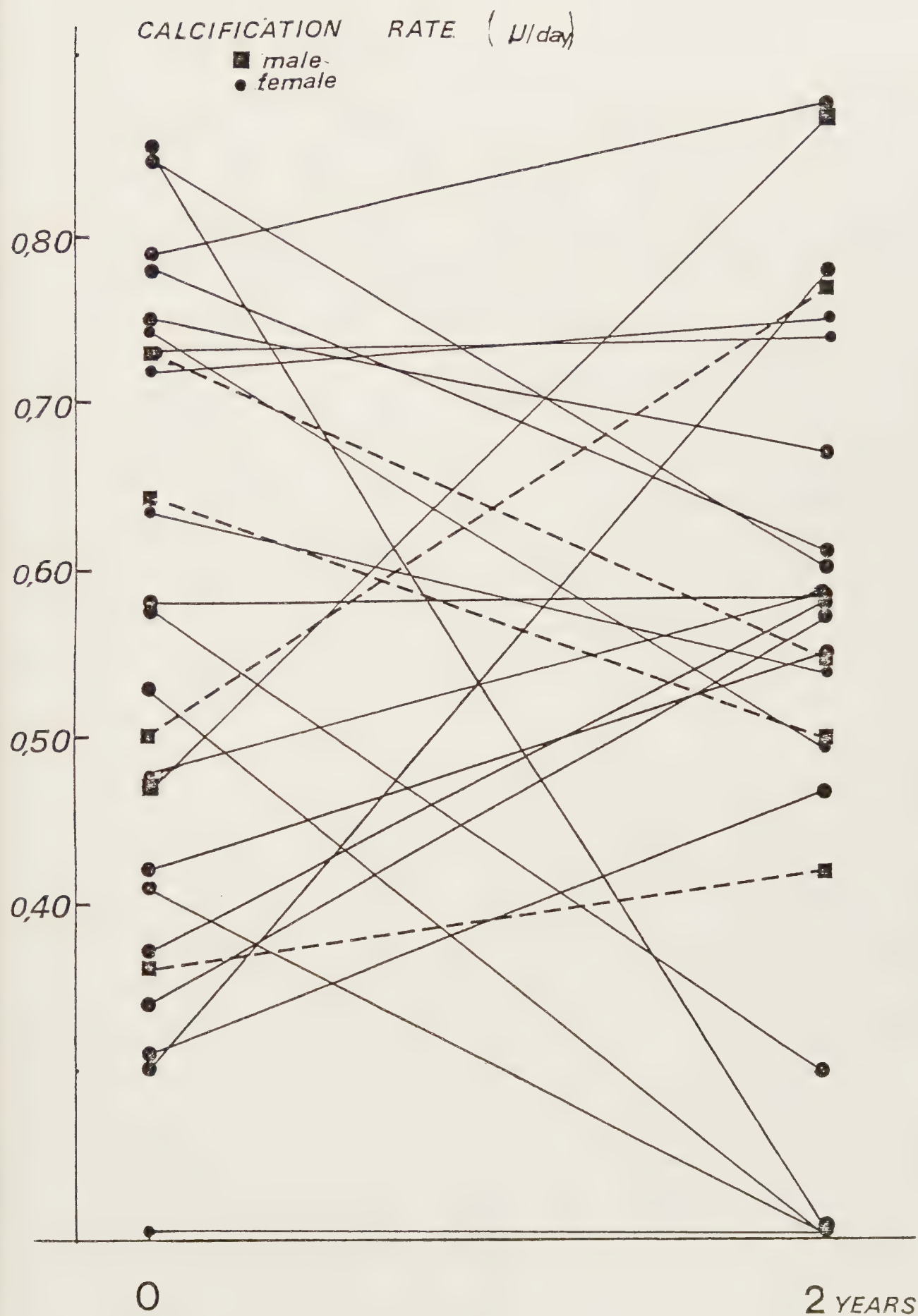


Figure n° 13
Changes in the calcification rate in osteoporotic patients treated with NaF - Vit.D2 -
for 2 years.

II - DISCUSSION

La prédominance de l'augmentation de l'apposition par rapport à la résorption osseuse, qui bien qu'augmentée l'est moins que l'apposition, correspond à une positivation du bilan osseux. Si on élimine les deux sujets, qui bien qu'ayant des tassements vertébraux, avaient au départ un VTO normal, (qui a d'ailleurs augmenté sous fluor), tous nos patients avaient par définition un VTO bas inférieur à la normale. Or, après deux ans de traitement, le VTO a d'une part augmenté dans 21 cas sur 27 soit 77 % des cas, mais d'autre part est normal ou supérieur à la normale dans 17 cas sur 27 mesurable avant et après traitement, soit 63 % des cas. Si l'on considère tous les cas où le VTO est mesurable après deux ans de traitement on note qu'il est normal ou supérieur à la normale dans 20 cas sur 31 soit 64 % des cas. Ces patients peuvent être considérés comme guéris de leur ostéoporose car ils ont récupéré un capital osseux normal. Cet os s'avère non seulement quantitativement mais qualitativement normal avec une texture lamellaire régulière en lumière polarisée. Cependant l'augmentation du VTO se fait par hypertrophie des travées restantes et si volume et texture sont normaux, l'architecture trabéculaire reste anormale avec travées toujours rares mais larges et fortement anastomosées. Au terme du traitement, 9 patients demeurent ostéoporotiques. Parmi eux, deux patients bien que présentant en fin de traitement un VTO inférieur à la normale, l'ont augmenté sous traitement respectivement de 3,8 à 11,8 % et de 6,7 à 11,9 %. Ces deux derniers patients sont certainement justifiables d'une poursuite thérapeutique et ne peuvent être considérés comme de vrais échecs. Reste donc 7 patients (tableau IX) qui pour 3 d'entre eux ont un VTO qui est demeuré stationnaire sous traitement (10,9 % à 10 %, 7,7 % à 7,7 %, 7,8 % à 8,5 %) et pour les 4 autres, l'ont diminué respectivement de 11,5 % à 8,5 % pour deux d'entre eux, et de 10,8 à 8 %, de 12,3 à 9,3 % pour les deux autres.

Il paraît peu probable que ces patients n'aient pas pris leur traitement tout au moins en ce qui concerne le fluorure de sodium, si l'on en juge par l'importante augmentation des paramètres ostéoïdes observée dans tous les 7 cas avec même dans un cas une ostéomalacie histologique (IEO : 32 VC 0,20 $\mu\text{m}/\text{jour}$). Trois d'entre eux ont d'ailleurs eu en cours de traitement des fluoruries de 24 heures qui ne laissent aucun doute sur la prise thérapeutique. L'absence éventuelle de prise de calcium et/ou de vitamine D si elle peut, peut-être, expliquer l'augmentation des paramètres ostéoïdes dans certains cas avec IEO à la limite supérieure de la normale (patients n° 2, 4 5, 6) n'explique pas la non augmentation ou la diminution du VTO. Un de ces 7 patients a reçu pendant 6 mois du fluorure de sodium dosé à 0,025 mg soit 0,050 mg par jour au lieu de 50 mg, (patient n° 2). Ses paramètres ostéoïdes ont cependant fortement augmenté. Dans deux cas (patients n° 3 et 5), à côté d'une stimulation des paramètres ostéoïdes, existe une forte stimulation de la résorption avec S.R. multipliées par 2, ceci expliquant peut-être la stagnation du VTO. Un patient développe une ostéomalacie (patient n° 4) avec IEO à 32 et vitesse de calcification à 0,20. L'association de cet effondrement de la vitesse de calcification et d'une augmentation nette des surfaces de résorption peut expliquer là encore la stagnation du VTO. On ne possède pas cependant les paramètres ostéoïdes avant traitement. Dans les autres cas, on s'explique mal pourquoi la stimulation des paramètres ostéoïdes avec absence de modification de la vitesse de calcification et des surfaces de résorption, n'aboutit pas à une augmentation du VTO. Dans tous les cas, l'os apparaît très actif et peut-être, sommes nous chez ces patients, seulement au début de l'efficacité thérapeutique au bout de deux ans de traitement.

V. T. O. %		S. R. %		V. O. %		S. O. %		I. E. O.		V. C. um/j.	
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1 7,8	8,5	2,1	1,1	8,3	11,1	25,2	70,0	32,0	15,8	0,78	0,61
2 12,3	9,3	5,4	4,2	0,19	5,4	3,6	22,2	5,2	24,0	0,36	0,42
3 10,8	8,0	4,2	9,9	0,73	3,3	3,8	22,8	19,0	15,0	0,73	0,55
4 7,7	7,7	2,0	5,4	n.m.	24,3	n.m.	78,5	n.m.	32,0	n.m.	0,20
5 10,9	10	4,5	8,5	2,6	4,7	18,4	20,7	14	22,7	0,76	
6 11,5	8,5	10	9,5	2,8	13,9	19,1	66,3	14,6	21,0	0,64	0,59
7 11,5	8,5	6,8	n.m.	4,3	8,1	37,3	63,4	11,5	12,7	0,73	0,73

TABEAU IX - PARAMETRES HISTOLOGIQUES DES PATIENTS N'AYANT PAS AUGMENTE LEUR V.T.O. APRES DEUX ANS
DE TRAITEMENT

A côté de l'augmentation du VTO on note une augmentation des paramètres ostéoïdes du fait d'une importante stimulation ostéoblastique. Dans 7 cas existe une ostéomalacie histologique. 5 de ces 7 patients ont augmenté leur VTO sous traitement, dans un cas il demeure stationnaire et dans un cas il n'est mesurable qu'après traitement et est normal. A signaler qu'une patiente présentait une ostéomalacie avant la mise en route du traitement et que celle-ci ne s'est pas aggravée sous traitement. L'étude du volume calcifié qui est le seul important d'un point de vue mécanique (tableau X) montre que chez 5 sur 8 de ces patients ostéomalaciques, l'augmentation du VTO n'est pas due à la seule augmentation de l'ostéoïde mais s'accompagne aussi d'un gain d'os calcifié. Un seul patient voit diminuer très légèrement son volume calcifié de 7,5 à 6,8 % (patient n° 6) ; dans le cas où le volume calcifié ne peut être calculé, avant traitement (patient n° 2), il est à 18,3 % au bout de deux ans soit une valeur normale (normale théorique aux environs de 15 %).

Enfin, un de ces patients (n° 5) avait déjà une ostéomalacie avant la mise en route du traitement avec une ostéoporose sévère. Au bout de deux ans de traitement, bien qu'ayant encore diminué sa vitesse de calcification ($0,20 \mu\text{m}/\text{jour}$), il réduit fortement son IEO de 32 à 23,5 et a plus que doublé son volume calcifié.

La constatation d'une augmentation de l'IEO chez les ostéoporotiques qui l'ont bas avant traitement et de sa diminution chez ceux qui l'ont haut correspond à une normalisation de ce paramètre par le FNa.

	V.T.O. (%)		V.O. (%)		Vol. cal. (%)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	9,2	12,4	2,0	10,4	9,02	11,10
2	n.m.	21,2	0,85	13,6	n.m.	18,30
3	7,4	14,8	2,4	21,8	7,20	11,60
4	12,0	26,0	1,3	17,0	11,70	21,60
5	4,4	10,6	9,8	20,0	4,00	8,50
6	7,7	7,7	2,0	24,3	7,50	6,80
7	10,9	16,2	4,6	21,7	10,48	14,86

TABLEAU N° X

Evolution du volume trabéculaire osseux (VTO), du volume ostéofide relatif (VO) et du volume calcifié (vol. cal.) chez 7 patientes devenues ostéomalaciques après deux de traitement par l'association fluorure de sodium - calcium - vitamine D.
(n.m. : non mesurable.)

Paramètres Histologiques	V.T.O. %	S.R. %	V.O. %	S.O. %	I.E.O.	V.C. $\mu\text{m}/j$	S.L.P.
Avant traitement	9,21 $\pm$ 2,77	5,20 $\pm$ 2,45	3,85 $\pm$ 2,51	19,13 $\pm$ 9,91	13,8 $\pm$ 4,83	0,54 $\pm$ 0,19	55,08 $\pm$ 6,45
Après traitement	17,34 $\pm$ 9,90	6,74 $\pm$ 3,64	10,70 $\pm$ 5,83	52,46 $\pm$ 21,6	19,06 $\pm$ 5,74	0,50 $\pm$ 0,18	56,33 $\pm$ 5,51
Nombre de cas	20	22	28	28	28	22	16
Signification	T.h.s.	n.s.	T.h.s.	t.h.s.	s.	n.s.	n.s.

T.h.s. = très hautement significatif
n.s. = non significatif
s. = significatif

TABEAU XI - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DES OSTEOPOROSES PRIMITIVES TRAITEES PENDANT DEUX ANS PAR L'ASSOCIATION FNa, Ca, Vit. D, Valeurs moyennes

VII - LES CORRELATIONS HISTOLOGIQUES ET CLINIQUES

I - HISTOLOGIE ET ETIOLOGIE

Parmi les 40 patients qui ont subi deux biopsies osseuses on dénombre 33 ostéoporoses dites primitives et 7 ostéoporoses secondaires.

1/ Les ostéoporoses primitives

Nous avons exclu notre patiente à VTO normal avant traitement et qui présente un VTO élevé après traitement. L'étude porte donc sur 32 ostéoporotiques. Les résultats sont regroupés dans le tableau XII.

Considérées globalement on note une augmentation du VTO dans 16 cas sur les 20 où il est mesurable soit 80 % des cas. La moyenne du VTO passe de $9,21 \pm 2,77$ avant traitement à $17,34 \pm 9,90$ après deux ans de traitement. Il est donc multiplié par 1,8. Cette augmentation est hautement significative ($n = 20$, $t = -3,2597$, $p < 0,01$). Il existe donc 4 échecs au bout de deux ans de traitement, trois patients qui ont diminué leur VTO (de 12,9 à 9,3 %, de 10,8 à 8 % et de 11,5 à 8,5 %) et un patient pour lequel il peut être considéré comme stationnaire (7,8 % à 8,5 %).

Les surfaces de résorption augmentent de $5,20 \pm 2,45$ % avant traitement à $6,74 \pm 3,64$ % après traitement. Cette augmentation est non significative ($n = 22$, $t = 0,9829$).

Le volume ostéoïde passe en moyenne de $3,85 \pm 2,51$ % avant à $10,70 \pm 5,83$ % après traitement. Cette augmentation est très hautement significative ($n = 28$, $t = -6,1481$, $p < 0,001$). Il en est de même pour les surfaces ostéoïdes dont la moyenne passe de $19,13 \pm 9,91$ % avant à $52,46 \pm 21,6$ % après traitement. Cette augmentation est très hautement significative ($n = 28$, $t = -7,6547$, $p < 0,001$).

L'indice d'épaisseur ostéoïde passe en moyenne de $13,8 \pm 4,83$ à $19,06 \pm 5,74$ après traitement. Cette augmentation est significative ($n = 28$, $t = -2,0596$, $p < 0,05$).

La vitesse de calcification n'est pas modifiée de manière significative ($n = 23$, $t = 0,7632$). La moyenne passe de $0,54 \pm 0,19$ $\mu\text{m/j}$ avant à $0,50 \pm 0,18$ $\mu\text{m/j}$ après traitement. Il en est de même pour la surface des lacunes périostéocytaires, dont la moyenne passe de $55,08 \pm 6,45$ μ^2 avant à $56,33 \pm 5,51$ μ^2 après traitement, augmentation non significative ($n = 17$, $t = 1,8217$).

Si l'on considère l'hétérogénéité de nos ostéoporoses primitives, les résultats se répartissent comme suit :

a/ Les OP à haut niveau de remodelage : sont considérées comme telles, celles qui associent les S.R. supérieures à la normale de deux écarts types et une augmentation des surfaces ostéoïdes. On en dénombre 7 sur les 26 ostéoporoses primitives, où ces paramètres ont été mesurables avant traitement, soit 27 %. Nous avons éliminé de ce pool notre patiente porteuse d'une ostéomalacie et d'une ostéoporose et qui présentait à la fois une augmentation des surfaces de résorption et des surfaces ostéoïdes du fait de l'ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme secondaire.

L'évolution des paramètres histologiques de ces ostéoporoses est résumée dans le tableau XII. On note que :

- le VTO augmente dans 4 cas, diminue une fois, et n'est pas mesurable dans deux cas. Le petit nombre de cas ne permet pas d'étude statistique.

V.T.O. %		S.R. %		V.O. %		S.O.		I.E.O.		V.C.		P.T.H.
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant
1	7,8	21,7	7,7	9,7	2,0	11,3	20,0	62,1	10,0	18,2	0,64	N
2	12,0	26,0	6,3	6,0	1,3	17	10,5	58,5	12,3	29,0	n.m.	Non mesurée
3	6,0	n.m.	10,0	n.m.	2,6	15,9	20,9	65,7	12,0	24,7	0,67	(1600 ug/l)
4	6,7	11,9	6,4	5,0	4,3	7,4	32,8	45,0	13,1	16,4	0,50	N
5	11,5	8,5	10,0	9,5	2,8	13,9	19,1	66,3	14,6	21,0	0,64	(1200 ug/l)
6	15,0	n.m.	8,7	8,9	4,4	7,2	17,8	40,3	24,7	17,8	0,74	Non mesurée
7	10,9	16,2	6,8	5,9	4,6	21,7	24,9	84,9	16,0	25,5	0,20	Non mesurée

TABLEAU XII - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DES OSTEOPOROSES PRIMITIVES A HAUT NIVEAU DE REMO-
 DELAGE TRAITEES PENDANT DEUX ANS PAR L'ASSOCIATION FLUORURE DE SODIUM, CALCIUM,
 VITAMINE D.

- Les S.R. élevées au départ, elles se modifient peu sous traitement. Elles n'augmentent qu'une fois (patient n° 1), dans les autres cas, elles sont soit stationnaires, soit elles diminuent. Bien qu'il s'agisse d'un petit échantillon sur 6 malades on note que leur moyenne est identique avant et après traitement (7,65 % avant, 7,5 % après), et que l'utilisation du test T de Wilcoxon montre que ces modifications ne sont pas significatives.

- Les S.O. augmentent fortement dans tous les cas, de même que le V.O.

- L'I.E.O. augmente fortement 6 fois sur 7, et diminue une seule fois (patient n° 6) (ce patient présentait avant traitement un IEO élevé). Il est en fin de traitement normal dans 4 cas, supérieur à la normale dans 3 cas avec dans deux cas il y a présence d'une ostéomalacie histologique (patients n° 2 et 7). L'application du test T de Wilcoxon aux modifications des paramètres ostéoïdes montre une augmentation significative.

- La vitesse de calcification n'est mesurable que 5 fois avant et après traitement. Elle diminue 2 fois, augmente une fois et est stationnaire deux fois. Le petit nombre de cas ne permet pas d'étude statistique.

En résumé : dans les ostéoporoses primitives à haut niveau de remodelage, 4 fois sur 5 le VTO augmente et il se normalise dans 3 cas sur 5 en fin de traitement, une seule malade voit son VTO diminuer de 11,5 à 8,5 %. Cette patiente (patiente n° 5) présentait une hyperostéoclastose très importante avec une PTH élevée à 1 200 µg/l, ($n = 250 \pm 135$ µg/l) qui doit faire évoquer une hyperparathyroïdie. La diminution de la PTH à 400 µg/l en fin de traitement n'est pas en faveur de cette hypothèse. On peut considérer que ces ostéoporoses répondent bien au traitement. Elles associent à la stimulation ostéoblastique, et contrairement à ce que l'on observe dans les autres ostéoporoses, une absence d'augmentation des surfaces de résorption, ce qui explique la positivité du résultat.

b/ Les OP avec vitesse d'apposition ostéoblastique basse : regroupent les patients associant à la fois un IEO normal et une VC basse, et ceux associant un IEO bas et une VC basse ou normale. Dans les deux cas, en effet, la vitesse d'apposition est basse puisqu'elle est dans le 1er cas égale à la vitesse de calcification, elle même basse et dans le 2ème cas inférieure à la vitesse de calcification qui est soit normale soit basse. Onze patients sur 26 entrent dans ce groupe soit 42 % des ostéoporoses primitives. Les résultats histomorphométriques sont résumés dans le tableau XIII On note que :

- le VTO est mesurable avant et après traitement 6 fois. Il augmente 5 fois sur 6 et diminue une fois. Il est normal en fin de traitement dans 5 cas. Cette augmentation n'est pas significative au test T de Wilcoxon.

- les paramètres ostéoïdes augmentent dans la très grande majorité des cas. L'IEO demeure stationnaire dans 2 cas, diminue dans un cas et augmente dans tous les autres cas, soit 8 fois. Leur augmentation est significative au test T de Wilcoxon.

- la vitesse de calcification est mesurable avant et après traitement 9 fois. Elle augmente dans 5 cas et diminue 2 fois, et est stationnaire deux fois. Ces modifications sont non significatives.

- la vitesse d'apposition ostéoblastique :

. 4 patients (n° 1, 2, 6, 9) ont à la fois augmenté leur IEO et leur vitesse de calcification et 2 patients (n° 5 et 8) ont augmenté leur IEO et ont une vitesse de calcification demeurant stationnaire.

	V.T.O.		S.R.		V.O.		S.O.		I.E.O.		V.C.		V. App. Ost.	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	8,3	n.m.	4,0	3,3	2,2	9,5	15,6	47,5	14,0	20,0	0,30	0,78	< N	N
2	7,4	14,8	2,6	9,0	2,4	21,8	11,7	83,7	20,0	36,0	0,31	0,47	< N	N
3	3,8	11,8	2,2	3,5	5,5	3,3	25,7	24,8	21,0	13,4	0,37	0,58	< N	N
4	11,6	30,0	5,7	n.m.	1,6	16,2	15,0	78,4	11,0	20,5	0,38	n.m.	< N	-
5	11,8	n.m.	5,4	n.m.	3,0	6,0	38,0	35,0	8,0	17,1	0,84	0,60	< N	N
6	7,5	13,1	5,3	18,1	1,3	12,6	20,6	66,5	6,3	19,0	0,42	0,55	< N	N
7	n.m.	21,2	n.m.	7,7	0,85	13,6	11,3	55,6	8,0	24,4	0,53	0,20	< N	<N mais a ↑
8	12,3	9,3	5,4	7,2	0,19	5,4	3,6	22,2	5,2	24,0	0,36	0,42	< N	<N mais a ↑
9	10,7	n.m.	2,8	n.m.	0,49	2,9	4,9	22,4	10,0	13,0	0,34	0,57	< N	N
10	13,4	n.m.	3,6	3,1	0,76	8,9	8,2	61,6	9,2	14,4	0,85	0,20	< N	< N
11	11,8	13,5	2,7	3,3	0,34	0,55	5,5	7,8	6,0	7,0	0,79	n.m.	< N	-

TABLEAU XIII - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DES OSTEOPOROSES PRIMITIVES AVEC DEPRESSION OSTEOBLASTIQUE TRAITEES PENDANT 2 ANS PAR L'ASSOCIATION FNa + Ca + VITAMINE D

Ces 6 patients ont donc augmenté leur vitesse d'apposition ostéoblastique. Dans un de ces 6 cas cependant (patient n° 8), sans que l'on note d'augmentation de surfaces de résorption, le VTO a diminué.

. 2 patients ont augmenté leur IEO avec une vitesse de calcification qui a diminué fortement dans les deux cas en dessous de 0,20. Tous deux présentent (patients n° 7 et 10) une élévation notable des paramètres ostéoides avec dans un cas une IEO à 24,4 (patient n° 7), ce qui traduit l'existence d'une vitesse d'apposition ostéoblastique supérieure à la vitesse de calcification. Dans le seul cas où le VTO est mesurable après traitement, il ne l'est pas avant. On peut noter qu'il est normal (patient N°7).

. 1 patient voit diminuer son IEO (patient n° 3) avec augmentation de sa vitesse de calcification de 0,37 à 0,58. Ce patient a donc presque normalisé sa vitesse d'apposition ostéoblastique puisque son IEO est à la limite inférieure de la normale avec une vitesse de calcification presque normale également, alors qu'au départ, sa vitesse d'apposition ostéoblastique était inférieure à la vitesse de calcification qui était basse. Son VOT augmente fortement.

Dans deux cas, la vitesse de calcification n'est pas mesurable après traitement, ne permettant pas l'appréciation de la vitesse d'apposition ostéoblastique.

En résumé : dans 5 cas sur 6, nos ostéoporoses primitives avec dépression ostéoblastique augmentent leur VTO. On note un échec non expliqué, le patient présentant une stimulation ostéoblastique avec V.C. stationnaire et absence d'augmentation des surfaces de résorption. Huit fois sur 9 la vitesse d'apposition ostéoblastique augmente sous traitement. On dénombre deux ostéomalacies après traitement (patients n° 2 et 7).

La réponse thérapeutique des ostéoporoses primitives à dépression ostéoblastique peut être considérée comme bonne.

c/ Les OP primitives sans autre perturbation histologique que la diminution du VTO (tableau XIV) : ne peuvent être inclus dans ce groupe que les patients chez lesquels ont été mesurables le VTO, les SR, l'IEO, et la VC avant traitement soit la totalité des paramètres histologiques. 23 patients sont dans ce cas. Sur 23 patients, 5 ne présentent ni des SR élevées ni une vitesse d'apposition ostéoblastique basse, soit 20 % des cas.

Trois sur 5 augmentent leur VTO, un le diminue et dans un cas il demeure stationnaire.

Le VO et les SO augmentent dans les 5 cas, alors que l'IEO tant à demeurer stationnaire et normal, n'augmentant nettement qu'une seule fois. Ce patient (n° 1) développe d'ailleurs une ostéomalacie avec VC à 0,30 et IEO à 32,1. La vitesse de calcification diminue 3 fois sur 5 et est stationnaire deux fois.

Les surfaces de résorption augmentent 4 fois sur 5 et sont stationnaires une fois.

En résumé : trois patients sur cinq sont guéris de leur ostéoporese sans stigmate histologique autre qu'un VTO bas. On note donc ici deux échecs : un patient (n°2) ne présente pas d'anomalie histologique particulière, il présente une stimulation des ostéoblastes avec surfaces de résorption stationnaires basses et vitesse de calcification normale. Dans l'autre cas, le VTO a chuté (patient n° 4) du fait d'une forte augmentation des surfaces de résorption associée à une diminution de la vitesse de calci-

	V.T.O.		S.R.		V.O.		S.O.		I.E.O.		V.C.	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	9,2	12,4	2,3	6,4	2,0	10,4	14,4	32,4	13,9	32,1	0,66	0,30
2	7,8	8,5	2,1	1,1	8,3	11,1	25,2	70,0	22	15,8	0,78	0,61
3	10,3	17,6	5,4	9,0	4,4	10,7	30,6	67,6	14,4	16,0	0,75	0,67
4	10,8	8,0	4,2	9,9	0,73	3,3	3,8	22,8	19,0	15,0	0,73	0,55
5	5,3	50	4,8	9,4	3,6	6,2	25,4	35,0	14,0	17,8	0,58	0,58

TABEAU XIV - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES CHEZ LES OSTEOPOROSES PRIMITIVES SANS AUTRE ANOMALIE QUE LA DIMINUTION DU V.T.O. TRAITEES PENDANT DEUX ANS PAR L'ASSOCIATION FNa + Ca + Vit. D

fication et de l'apposition ostéoblastique. On note une ostéomalacie dans ce groupe.

Il faut ajouter à ces trois types d'ostéoporoses primitives trois patients qui présentaient une ostéoporose primitive mais qui ne peuvent être classés du fait de l'impossibilité de mesurer certains paramètres histologiques telles les surfaces de résorption et/ou la vitesse de calcification. Ces trois patients ont augmenté leur VTO respectivement de 11,7 % à 14,0 %, de 12,9 % à 17 %, de 8,4 % à 23 % et l'ont tous les trois normalisé.

Enfin, 4 patients atteints d'ostéoporoses primitives ont un VTO non mesurable avant traitement mais mesurable après traitement. On le retrouve trois fois normal (15,8 % et 21,2 % et 13 %) et une fois à la limite inférieure de la normale (11,5 %).

2/ Les ostéoporoses secondaires

Sept patients atteints d'ostéoporose secondaire ont subi leur deux biopsies osseuses (tableau XV).

Le VTO augmente quatre fois sur 7 et dans ces 4 cas devient normal ou supérieur à la normale. On note 3 échecs avec deux fois un VTO stationnaire (patient n° 5 et 6) et une fois une diminution (patient n° 7). Deux échecs sur 3 sont des patients qui présentaient un adénome toxique découvert à l'occasion de l'ostéoporose (patients n° 6 et 7). Le troisième (patient n° 5) est un patient aux antécédents de corticothérapie. Il développe une ostéomalacie. Bien que la moyenne du VTO de ces ostéoporoses passe de $10,20 \pm 2,63$ % avant traitement à $17,47 \pm 10,78$ % après traitement du fait du petit nombre de cas considéré, cette augmentation est non significative au test T de Wilcoxon.

Dans les 5 cas où ils sont mesurables avant et après traitement les SO et le VO augmentent fortement leur moyenne passant respectivement de $18,90 \pm 11,45$ % avant traitement à $52,76 \pm 20,98$ % après traitement, et de $2,46 \pm 1,30$ % avant traitement, à $8,74 \pm 3,22$ % après traitement.

L'IEO augmente trois fois sur cinq, diminue une fois chez un patient qui l'avait élevé avant traitement (patient n° 1). Dans un cas, il demeure stationnaire (patient n° 7). Sa moyenne varie de $13,74 \pm 5,12$ avant à $17,26 \pm 3,68$ après traitement.

Les SR sont mesurables 6 fois avant et après traitement. Leur moyenne augmente de $4,40 \pm 1,79$ % avant traitement à $6,52 \pm 2,62$ après traitement. Cette augmentation est significative au test de Wilcoxon. Aucun patient ne diminue ces SR.

La VC n'est mesurable que 3 fois avant et après traitement. Elle est stationnaire 2 fois (patient n° 4).

En résumé : 4 patients sur les 7 traités et porteurs d'une ostéoporose secondaire sont guéris au bout de deux ans de traitement. Les trois échecs observés sont deux fois des adénomes toxiques découverts à l'occasion de l'ostéoporose et pour le troisième un patient aux antécédents de corticothérapie. L'étude de ces échecs montre dans un cas (patient n° 6) porteur d'un adénome toxique un VTO stationnaire avec augmentation modérée des paramètres ostéoïdes mais faible des SR. Le patient n° 7 porteur d'un adénome toxique également, diminue son VTO avec stimulation des paramètres ostéoïdes et VC stationnaire, mais les SR ne sont pas mesurables. Enfin, le patient aux antécédents de corticothérapie augmente bien ses paramètres ostéoïdes mais également ses SR, et sa VC non mesurable avant traitement est effondrée après. On note qu'un patient (patient n° 4) aux antécédents de corticothérapie et un sous corticoïde (n° 2) réagissent très bien au traitement.

	Etiologie	V.T.O. %		S.R. %		V.O. %		S.O. %		I.E.O.		V.C. um/j	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	Antécédent Basedow	9,9	14,1	5,1	5,4	2,8	13,5	12,5	74,7	22,4	18,5	0,54	n.m.
2	Corticothérapie en cours	14,5	37,0	2,7	3,2	n.m.	83	n.m.	46,6	n.m.	18	n.m.	0,50
3	Antécédent Basedow	6,4	25,8	6,9	10,6	1,8	9,4	19,4	60,8	9,3	16,0	0,79	0,88
4	Antécédent de corticothérapie	10,5	19,2	5,2	6,0	0,8	7,3	6,9	44,2	11,5	6,4	0,44	0,84
5	Antécédent de corticothérapie	7,7	7,7	2,0	5,4	n.m.	24,3	n.m.	78,5	n.m.	32,0	n.m.	0,20
6	Adénome toxique	10,9	10,0	4,5	8,5	2,6	4,7	18,4	20,7	14	22,7	0,76	
7	Adénome toxique	11,5	8,5	6,8	n.m.	4,3	8,1	37,3	63,4	11,5	12,7	0,73	0,73

TABLEAU XV - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DES OSTEOPOROSES SECONDAIRES TRAITEES PAR L'ASSOCIATION
FNa + Ca + Vitamine D

RESUME

L'étude des résultats (tableau XVI) du traitement de l'OP par l'association FNa, Ca et vitamine D en fonction de l'étiologie montre 16 bons résultats sur 20 dans les OP primitives et 4 sur 7 dans les secondaires. Le caractère non significatif des résultats observés dans les OP secondaires est difficile à interpréter vu le petit nombre de cas concernés. Le type d'OP primitive n'influence pas les résultats obtenus, on retient en particulier les bons résultats obtenus dans les OP à haut niveau de remodelage qui n'augmentent pas leur SR. On retrouve la prédominance, dans les différents types d'ostéoporose, de la stimulation ostéoblastique.

Etiologie		Nombre de cas	V. T. O.			non mesurable
					non modifié	
O.P PRI- MI- TI- VES	Haut niveau remodelage	7	4	1	-	2
	Dépression ostéoblastique	11	6	1	-	4
	VTO bas sans autre stigmate	5	3	1	1	-
	non classable	3	3	-	-	-
O.P SE CON- DAIRES	C.S					
	en cours	1	1	-	-	-
	antécédent	2	1	-	1	-
	adénome toxique récent	2	-	1	1	-
HPT	antécédent Basedov	2	2	-	-	-

TABLEAU N° XVI - Evolution du V.T.O. selon l'étiologie de l'ostéoprose
chez les patients traités pendant deux ans /^e l'association FNa, CA. Vit. D.
par

II - HISTOLOGIE ET AGE

Nous avons tenté de corrélérer l'augmentation du VTO (VTO % après VTO % avant = Δ VTO %) et l'âge de nos ostéoporotiques. Comme le montre le graphique figure 14 et comme le confirme les données statistiques (n = 27, t = 0,3712) il n'existe pas de corrélation entre les deux. La grande majorité de nos patients se répartissant entre 60 et 69 ans alors que nous avons de très petits échantillons dans les autres tranches d'âge, il n'est pas possible d'établir de comparaison statistique entre les différentes tranches d'âge. On note que 13 patients sur 15 augmentent leur V.T.O. entre 60 et 69 ans et que 6 sur 7 l'ont augmenté entre 70 et 79 ans. Augmentation significative dans les deux cas.

III - HISTOLOGIE ET SEXE

1/ Le V.T.O.

. 15 femmes atteintes d'ostéoporoses primitives ont un VTO mesurable avant et après traitement. La moyenne du VTO passe de $8,83 \pm 2,85$ % avant à $17,40 \pm 10,56$ % après traitement. Cette augmentation est significative (n = 15, t = 2,8824 et p < 0,02). Le VTO augmente 13 fois sur 15 il est stationnaire une fois (7,8 % à 8,5 %) et il diminue une fois (11,5 % à 8,5 %). Cette dernière patiente présentait une OP à haut niveau de remodelage avec hyperostéoclastose.

. 5 hommes ont une ostéoporose primitive, trois augmentent leur VTO, deux le diminuent. Le petit nombre de patients ne permet pas d'étude statistique. La moyenne passe de $9,92 \pm 2,53$ % avant à $15,38 \pm 8,0$ % après traitement.

2/ Les S.R.

Leur moyenne passe de $4,85 \pm 2,55$ % avant à $6,53 \pm 3,87$ % après traitement sur 19 cas, d'ostéoporoses primitives femmes, mesurables. Cette augmentation n'est pas significative (n = 19, t = 2,0863). Chez l'homme atteint d'ostéoporose primitive sur 5 cas, deux augmentent leur SR, un la diminue et deux fois elles demeurent stationnaires. Leur moyenne passe de $5,96 \pm 1,32$ avant à $6,52 \pm 2,62$ après traitement.

3/ Les paramètres ostéoides

. Chez la femme le VO voit sa moyenne passe de $3,3 \pm 2,48$ % avant traitement à $10,76 \pm 5,68$ % après traitement. Cette augmentation est très hautement significative (n = 23, t = - 5,8337 et p < 0,001). Le VO ne diminue jamais et augmente 22 fois sur 23. Les mêmes constatations sont obtenues pour les SO, dont la moyenne passe de $19,08 \pm 9,97$ avant traitement à $52,54 \pm 21,40$ % après traitement. Cette augmentation est très hautement significative (n = 23, t = - 7,3117, p < 0,001). Elles augmentent 21 fois sur 23 et restent deux fois stationnaires chez des patientes qui les avaient élevés avant traitement (25,7 %, 38,9 %). L'IEO augmente de manière significative, sa moyenne passe de $12,71 \pm 3,76$ à $17,23 \pm 4,83$ après traitement.



Figure n°14
Corrélation entre $\Delta VTO \%$ (VTO % après traitement - VTO % avant traitement) et l'âge.

. Chez l'homme, bien que l'étude ne porte sur 5 cas, et ne peut être exploitée statistiquement on note que le VO et le SO augmentent dans tous les cas. Leur moyenne passe de $14,14 \pm 13,39 \%$ avant à $52,12 \pm 19,06 \%$ après traitement pour le SO et de $1,70 \pm 1,60 \%$ avant à $8,88 \pm 5,41 \%$ après pour le VO.

L'IEO augmente 4 fois sur 5 et dans le cas où il diminue il demeure normal passant de 19 à 15. Sa moyenne passe de $11,92 \pm 5,01$ à $20,52 \pm 5,85$.

4/ La vitesse de calcification

Chez la femme, ne se modifie pas de manière significative ($n = 18$, $t = 0,9315$), sa moyenne passant de $0,56 \pm 0,17 \mu\text{m}$ avant à $0,52 \pm 0,16 \mu\text{m}$ après traitement.

Chez l'homme, elle n'est mesurable que 4 fois sur 5, augmente une fois, est stationnaire une fois et diminue deux fois.

5/ La surface de section des lacunes périostéocytaires

Ne se modifient pas de manière significative ($n = 14$, $t = -1,9786$) chez la femme. Leur moyenne passe de $53,06 \pm 5,83 \mu^2$ avant à $55,62 \pm 5,15 \mu^2$ après traitement. Chez l'homme, elles ne sont mesurables que trois fois sur cinq et diminuent dans les trois cas, mais le petit nombre de cas ne permet aucune conclusion.

En résumé : il n'est pas possible de comparer d'une manière statistiquement valable les résultats obtenus dans les ostéoporoses primitives chez la femme et chez l'homme du fait du petit nombre de cas concerné chez ce dernier. On note cependant, encore ici, une augmentation prédominante des paramètres ostéoïdes, les excellents résultats obtenus sur le VTO chez la femme puisqu'il augmente 13 fois sur 15 soit 86 % des cas, la tendance à la normalisation de l'IEO. Enfin, il est à noter que l'on ne trouve pas de modification significative des SR. Nous ne pouvons pas comparer ce dernier résultat aux modifications des SR des ostéoporoses secondaires femmes puisque 5 cas seulement entrent dans notre étude.

VIII - LES CORRELATIONS RADIO-HISTOLOGIQUES

Nous avons essayé de corrélérer l'IRV et le VTO.

1/ Avant traitement : le graphique (n° 15) montre qu'il n'existe pas de corrélation inverse entre la valeur de l'IRV et celle du volume osseux trabéculaire. Au-dessous d'un certain seuil du VTO tous les sujets peuvent avoir des tassements vertébraux sans que leur nombre soit proportionnel à la chute du VTO. Ceci est confirmé par l'étude statistique ($n = 32$, $t = 0,0445$).

2/ Après traitement : nous avons corrélé l' Δ IRV (IRV après - IRV avant traitement) et le Δ VTO (VTO % après - VTO % avant traitement) pour tenter d'apprécier si l'IRV augmentait d'autant moins que le VTO s'élevait. Le graphique n°16 montre qu'il n'est pas possible d'établir une corrélation entre ces deux paramètres. Ce qui est confirmé par l'étude statistique ($n = 25$, $t = 0,2225$). Il est probable que là encore tant que le VTO n'est pas revenu au-dessus du seuil fracturaire on observe des tassements vertébraux.

3/ Il n'existe pas non plus de relation évidente entre l'importance de la baisse du VTO de départ et l'importance de l'augmentation de l'IRV sous traitement ($n = 52$, $T = 0,3103$) (graphique n° 17) et les 5 patients qui ont des tassements vertébraux la 2ème année de traitement n'avaient pas un VTO de départ particulièrement bas puisqu'il est dans les 5 cas supérieur à 11 % (11,1 %, 11,5 %, 11,7 %, 14,1 %, 14,5 %). Dans les 4 cas où les patients ont subi leur 2ème biopsie osseuse on note 3 fois une augmentation du VTO avec normalisation (11,7 à 14 %, 14,5 à 37,0 %, 11,5 à 30 %) et une fois sa diminution (11,5 à 8,5 %). Deux de ces patients voient survenir un tassement vertébral dans le dernier semestre. Il s'agit du patient qui a vu diminuer son VTO sous traitement, et d'un deuxième patient qui présentait au départ un VTO normal avec plusieurs tassements vertébraux et qui l'a augmenté à 30 % en fin de traitement et qui s'est cependant tassé, confirmant ainsi la discordance dans son cas entre VTO et tassements vertébraux. Les trois autres ne se sont pas tassés depuis plus de 8 mois. On peut donc penser qu'ils ont dépassé leur seuil fracturaire au cours de cette dernière période.

4/ En conclusion

1/ Un VTO très bas au départ ne préjuge pas de l'évolution radiologique et tous les sujets qui ont un VTO en dessous du seuil fracturaire sont candidats à des tassements vertébraux sans proportionnalité entre l'importance de la chute du VTO et le nombre de tassements vertébraux.

2/ Les sujets qui n'ont un VTO de départ que légèrement inférieur à la normale, ne semblent pas dépasser plus vite le seuil fracturaire que les autres, si l'on en juge par la survenue chez eux de tassements vertébraux lors de la deuxième année de traitement.



Figure n° 15
Corrélation entre l'IRV au départ et le VTO avant traitement.

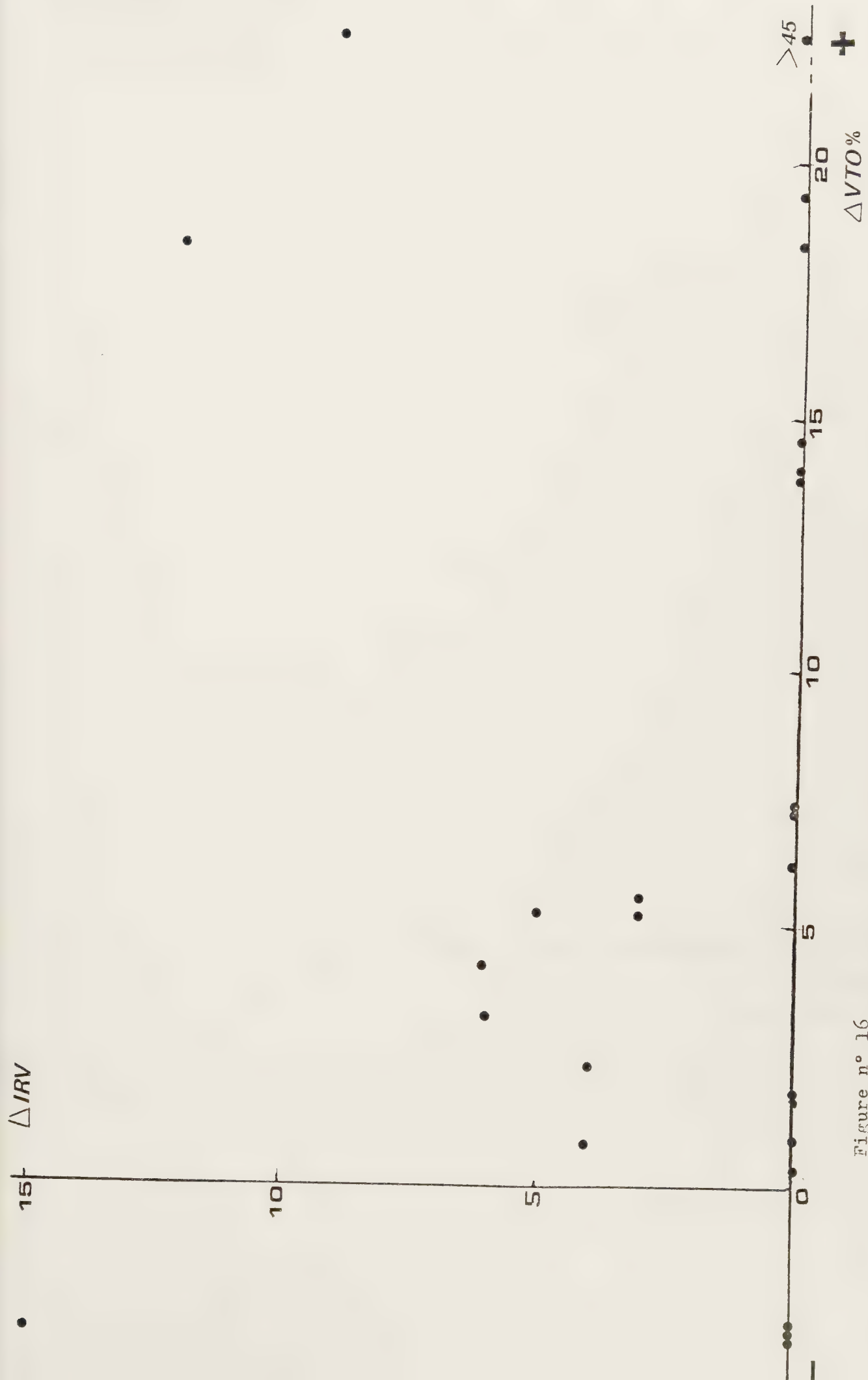


Figure n° 16
 Corrélation entre le ΔIRV (IRV après - IRV avant traitement) et le ΔVTO
 (VTO après - VTO avant traitement) avant et après traitement.

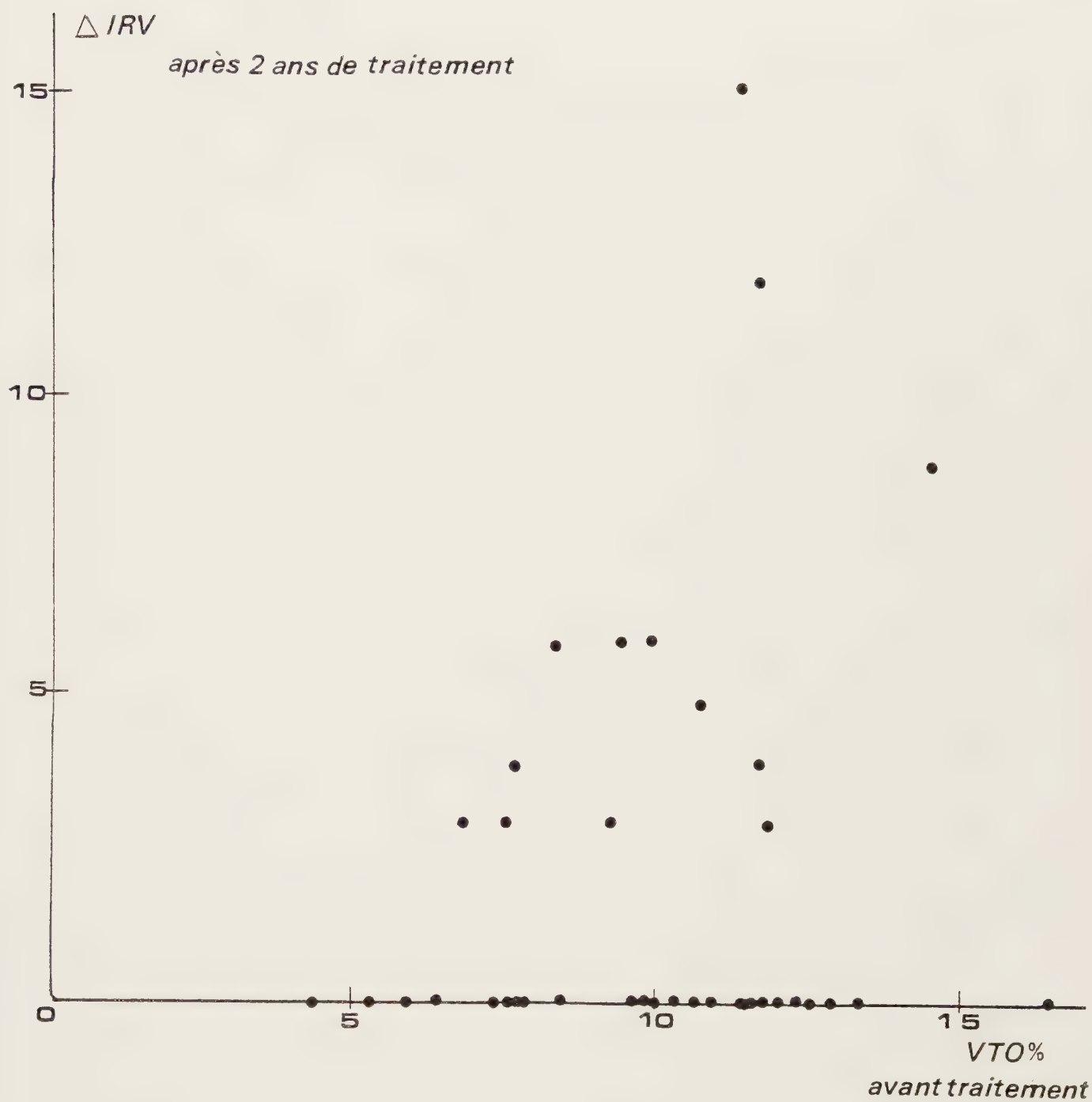


Figure n° 17
Relation entre le ΔIRV au bout de deux ans de traitement et le VTO de départ avant traitement.

EN RESUME

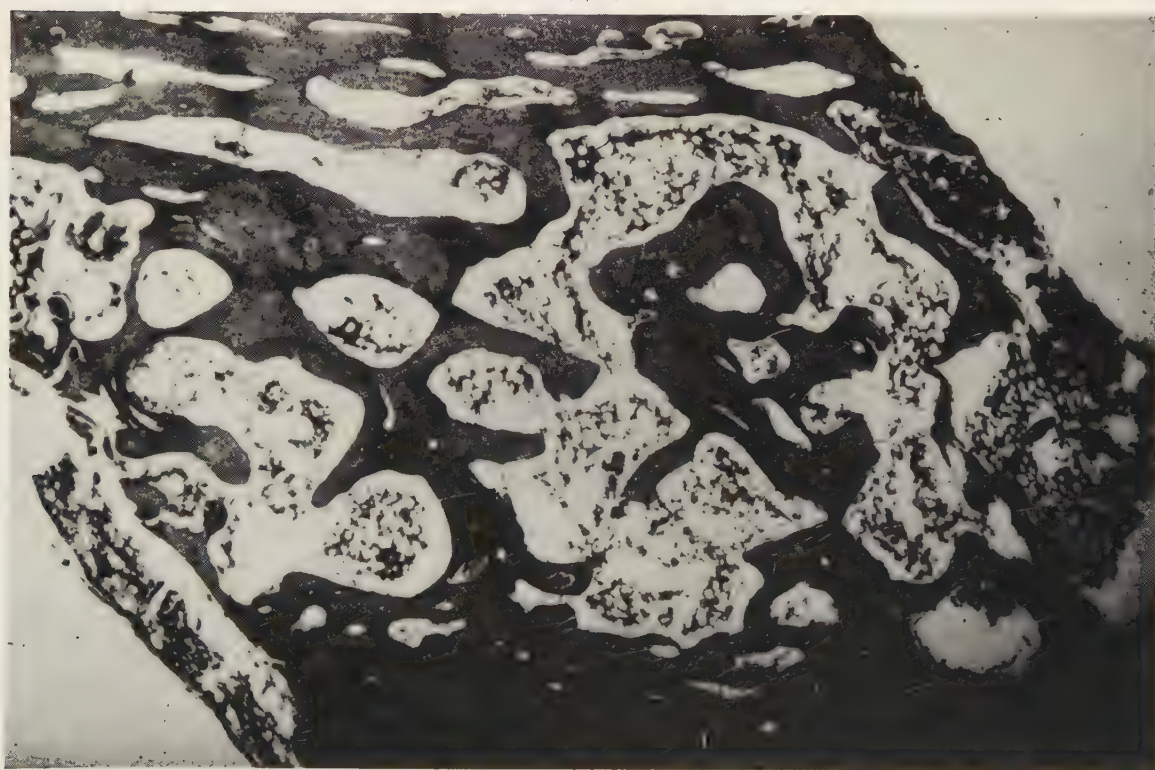
Dans la majorité des cas, 21 cas sur 27 le traitement associant FNa, Ca, vitamine D entraîne au bout de deux ans une augmentation du volume trabéculaire osseux avec normalisation dans 17 cas soit 63 %. Sur les 31 cas où il est mesurable après traitement, il est normal 20 fois soit 64 %. Ces patients peuvent être considérés actuellement comme guéris de leur OP telle qu'elle a été définie et le but fixé au traitement de l'OP atteint dans ces cas. Si pour la plupart de ces patients le VTO est normal, au bout de deux ans de traitement deux d'entre eux l'ont suffisamment augmenté et sont justifiables d'une poursuite thérapeutique.

Sept patients sont des échecs du traitement soit qu'ils n'aient pas augmenté leur VTO soit qu'ils l'aient diminué. Les échecs sont observés pour 4 d'entre eux dans les ostéoporoses primitives et pour trois d'entre eux dans les secondaires. Le type d'ostéoporose primitive ne semble pas influencer l'efficacité thérapeutique puisque on observe un échec dans les ostéoporoses à haut niveau de remodelage, un échec dans les ostéoporoses à dépression ostéoblastique et deux échecs dans les ostéoporoses présentant uniquement une diminution du VTO. On peut cependant noter, bien que l'on ait affaire à de petits échantillons un échec relativement plus important dans les ostéoporoses secondaires puisque l'on a trois échecs sur sept cas, deux échecs sur trois sont des adénomes thyroïdiens découverts à l'occasion du bilan de l'ostéoporose. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le traitement des ostéoporoses primitives femmes qui augmentent leur VTO 13 fois sur 15 soit 86 % des cas et le normalise dans ces 13 cas.

Il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre l'évolution histologique et l'évolution radiologique, la rapidité d'ascension du VTO au-delà du seuil fracturaire n'est pas en rapport avec le niveau de départ de celui-ci mais semble être très variable d'un individu à l'autre. Ceci correspond bien à la variabilité de réponse osseuse de chaque sujet, à l'exposition au fluor, puisque l'on sait que tous les sujets exposés au même taux de fluor dans l'eau de boisson ne font pas de fluorose, et que certains en développent pour des taux bas alors que d'autres ne présentent aucun signe osseux pour des taux 2 à 3 fois plus élevés.

Aucun critère ne nous permet, à partir de notre étude, de prévoir avant la mise en route du traitement les patients qui nécessitent une durée thérapeutique supérieure à deux ans. Seule la biopsie osseuse au bout de deux ans permet de juger de cette nécessité. L'adjonction de calcium et de vitamine D ne permet pas d'éliminer la survenue d'ostéomalacies puisque nous en avons observé 6 cas. Celles-ci surviennent quelle que soit l'étiologie, puisque l'on en observe aussi bien dans les ostéoporoses primitives à haut niveau de remodelage, à dépression ostéoblastique ou sans stigmate histologique particulier, que dans les ostéoporoses secondaires. Il est à noter que ces ostéomalacies sont uniquement histologiques et que dans un seul cas sur les 6, le VTO est demeuré stationnaire. Quatre patients sur 6 ont guéri leur ostéoporose, un a multiplié par 2,5 son VTO. Le bénéfice obtenu sur l'ostéoporose nous paraît bien supérieur aux inconvénients que représente une ostéomalacie totalement asymptomatique et justifiant simplement la poursuite du calcium et la vitamine D (sans fluor) pendant quelques mois.

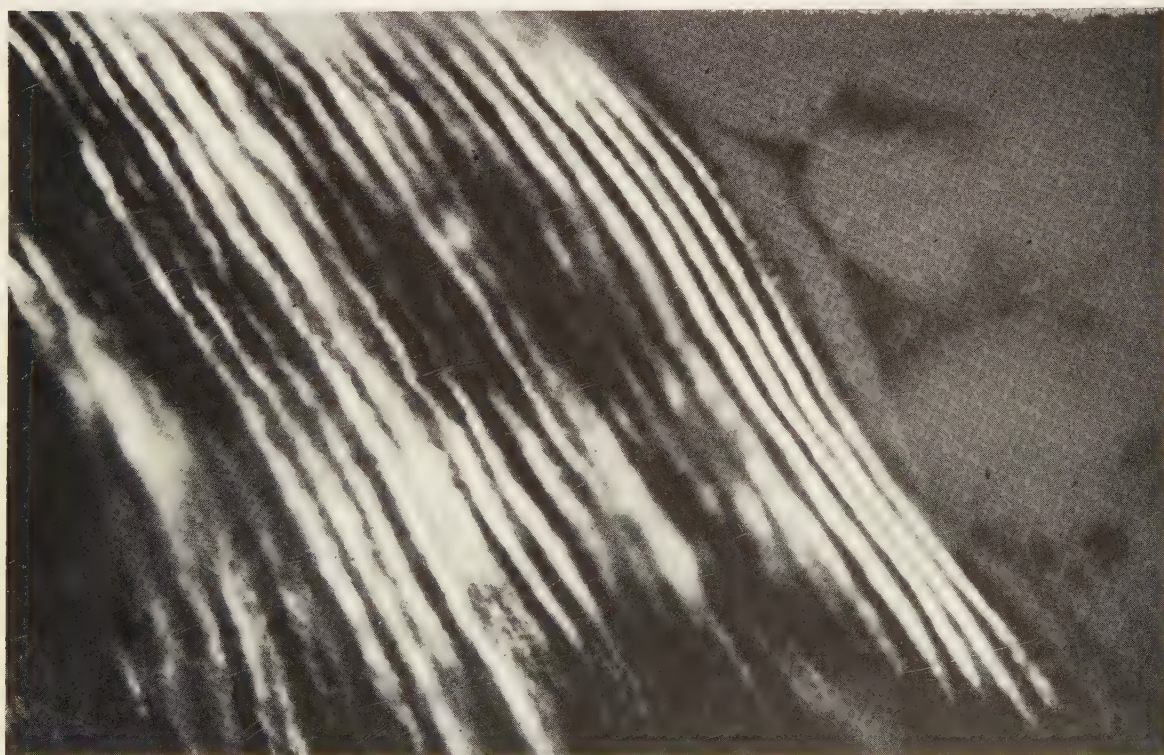
Enfin, ce n'est qu'avec du recul que nous pourrions juger de la durée des résultats obtenus et de la nécessité éventuelle d'une reprise thérapeutique.



Biopsie osseuse iliaque. Fragment non décalcifié
a/ Avant traitement
b/ Après deux ans de traitement par l'association
FNa-Ca-Vit. D₂
Net épaissement des travées osseuses



Biopsie osseuse iliaque. Double marquage par la tétracycline avant et après deux ans de traitement par l'association FNa-Ca-Vit. D₂. Ralentissement modéré de la vitesse de calcification.



Biopsie osseuse iliaque. Lumière polarisée. Après deux ans de traitement par l'association FNa-Ca-Vit. D₂. Le tissu ostéoïde formé a une structure parfaitement lamellaire.

C H A P I T R E V I I

COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

Avant de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature à propos du traitement de l'ostéoporose par le fluorure de sodium, nous nous proposons de les comparer avec ceux obtenus dans un groupe d'ostéoporotiques traitées par de faibles doses de calcitonine de porc et chez lesquelles les mêmes méthodes d'évaluation que celles utilisées dans la présente étude ont été employées. Ces résultats ont déjà été publiés (MEUNIER et al. 1977).

I - COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX OBTENUS PAR 12 MOIS DE TRAITEMENT PAR LA CALCITONINE DE PORC

16 femmes atteintes d'ostéoporose primitive ont été traitées pendant une moyenne de 12,1 mois par des doses de 2 uMRC IM/jour de calcitonine de porc (tableau XVII).

Radiologiquement : l'augmentation annuelle moyenne de l'IRV est de 2,93 alors qu'il est de 1,73 chez nos femmes ostéoporotiques traitées pendant un an par le FNa. 11 fois des nouveaux tassements vertébraux sont survenus sous traitement soit dans 69 %, alors que nous en avons observé 16 fois sur 41 patients soit 39 %.

Histologiquement : aucun des paramètres mesurés n'a subi de modification significative sous calcitonine, en particulier le VTO passe de $10,9 \pm 3,4$ % avant traitement à $11,0 \pm 3,1$ % après traitement, alors que sous fluorure de sodium, calcium et vitamine D l'évolution a été nettement plus favorable après deux ans de traitement (VTO de $8,83 \pm 2,83$ à $17,4 \pm 10,56$ après traitement) sur 15 cas.

Au vu de ces travaux, les résultats obtenus par deux ans de traitement par 50 mg de fluorure de sodium, 1 gr de calcium et 8000 u de vitamine D, par jour, paraissent nettement meilleurs que ceux obtenus par un an de calcitonine de porc à la dose de 2 uMRC par jour.

	Avant		Après 12 mois de porcine calcitonine (2 uMRC/J.)	Nombre de cas	Signification
	traitement				
Surfaces ostéoïdes	14,7 ± 8,5		18,4 ± 12,0	13	n.s.
Volumes ostéoïdes	1,5 ± 1,3		2,1 ± 1,4	11	n.s.
indice d'épaisseur	11,8 ± 5,1		12,9 ± 7,2	11	n.s.
Vitesse de calci- fication (um/j)	.62 ± .29		.67 ± .12	11	n.s.
Surface de résorption	5,0 ± 1,7		3,9 ± 1,5	9	n.s.
Volume trabéculaire osseux	10,9 ± 3,4		11,0 ± 3,1	10	n.s.

TABLEAU n° XVII: Evolution des paramètres histologiques de 16 cas d'O.P.
primitives traitées pendant un an par 2 UMRC/jour de Calcitonine de Parc

II - COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX OBTENUS DANS LA LITTERATURE PAR LE FLUORURE DE SODIUM SEUL OU COMBINE AVEC DU CALCIUM ET DE LA VITAMINE D

1/ La tolérance (tableau XVIII)

Les principales manifestations que nous avons observées sont d'ordre digestif (24,2 % des cas), et articulaires et para-articulaires (30,3 % des cas) et nous rappelons que trois de nos malades ont arrêté définitivement le traitement, deux pour troubles digestifs et un pour arthralgies. Ces manifestations sont aussi signalées par RICH et al (1964), et RICH (1966) qui chez six patients ostéoporotiques traités pendant 5 à 75 semaines, avec 0,7 à 1,4 mg de fluor ion/kg et par jour, note une fois des douleurs épigastriques et une fois des douleurs articulaires. Ces auteurs signalent la régression des troubles digestifs par l'utilisation soit d'un pansement gastrique, soit de tablettes de fluorure de sodium entérosoluble, à la place d'une solution de FNa.

ROSE 1965 observe uniquement des troubles digestifs chez cinq ostéoporotiques traités pendant trois à dix mois, par des doses de FNa de 120 mg/jour en moyenne et les troubles ont diminué par la prise du FNa après les repas. LUKERT et BOLINGER (1967) notent chez sept ostéoporotiques traités pendant trois semaines à des doses de 60 et 120 mg de FNa par jour, trois fois des troubles digestifs, améliorés par la diminution de la dose de fluor, et une fois des douleurs articulaires. RYCKWAERT et al. (1972) notent sur 14 ostéoporotiques traités de 12 à 31 mois par des comprimés de FNa à 25 mg à des doses de 1 à 1,5 mg/kg/jour, trois fois des troubles digestifs gastriques et une fois un arrêt du traitement pour diarrhée. BERNSTEIN et COHEN (1967) signalent sur 30 ostéoporoses traitées pendant deux mois à un an, par des doses de 10 à 66 mg de fluor ion/jour, quelques douleurs articulaires pour les doses fortes. Ces douleurs articulaires ont disparu à l'arrêt du traitement. Ils notent peu de troubles digestifs, à type de nausées et épigastalgies, cédant à l'utilisation de capsules à délitement intestinal ou à l'adjonction d'un pansement gastrique. JOWSEY et al. (1972) notent sur 11 ostéoporoses traitées de 12 à 17 mois, par des doses de 30 à 90 mg de FNa en solution, quatre fois des douleurs articulaires avec raideur, et six fois des troubles digestifs. SCHAFER et al. (1978) sur 9 ostéoporoses traitées 41 mois par 100 mg de FNa par jour notent trois fois des douleurs articulaires et une fois des douleurs épigastriques, toutes manifestations régressives à l'arrêt du fluor et n'étant pas réapparues à la reprise du produit. RINGE et al. (1978) sur 27 ostéoporoses traitées 25,1 mois par du FNa à la dose de 80 mg/jour, notent quatre arrêts thérapeutiques pour troubles digestifs ou articulaires, 17 fois des douleurs articulaires des membres inférieurs, deux fois des douleurs épigastriques et deux fois l'association des deux. DAMBACHER et al. (1976, 1978) retiennent chez 56 ostéoporotiques traités 36 mois à des doses de 100 (pour 33 d'entre eux) et 50 mg de FNa par jour (pour 23 d'entre eux) quelques troubles digestifs mineurs pour la forte dose uniquement, et 60 % (trente fois) des douleurs articulaires quelle que soit la posologie utilisée. La fréquence de ces douleurs diminue la deuxième année de traitement. Dans 18 % des cas cependant, elles ont imposé l'arrêt thérapeutique. Ces auteurs ne précisent pas la présentation galénique du fluor. HANSON et ROSS (1976) signalent sur 9 ostéoporotiques traités de un an et demi à deux ans à des doses de 50 mg de FNa + calcium + vitamine D, dans deux cas des douleurs articulaires qui ont cédé à l'arrêt du traitement et ne sont pas réapparues lors de la reprise du fluor. REUTTER et OLAH (1978) rapportent sur 27 ostéoporotiques traités pendant plusieurs années avec 80mg à 120 mg de FNa la première année puis à des doses dégressives les années

TABLEAU XVIII

AUTEURS	Nbre de cas	Durée Trait. (mois)	POSOLOGIE			EFFETS SECONDAIRES		
			Fluor (mg/j)	Vitamine D (u/j)	Ca (g/j)	Digestifs	Articulaires	Aut
BAYLINK et BERNSTEIN (1967)	20	5 à 14	6 à 88	-				
BERNSTEIN et COHEN (1967)	30	2 à 12	10 à 66	Ds 3 cas 10-20000	0	+		
CHLUD (1977)	40	12	22 à 44	-	-	15 %	12,5 %	
COHEN et al, 1964	15	3-24	22	-	2 cas dose?			
DAMBACHER 1977	56	36	22 à 44	-	-	+	60% l'année puis ↓	
FRANKE 1974-1977	43	12 à 72	10 à 40 puis Δ	-	lait	+	35 %	1 Neu path
HAAS et al, 1973	11	12-24	44	-	-			
HAUSWALD et al, 1977	14	> 48	30-40	-	0 à			
GASSER et al, BAUD et al, 1977	57	> 12	30	T1 - T2 - T3 (placebo) T4 1000	1 - - 1	14 cas	-	
JOWSEY et al 1972	11	12-17	15-45	50000/2fois par semaine	3,6 à 1,5	6 cas	4 cas	1 Alo ci
MERZ et al. 1970 REUTTER et al.	31	1 à 36	37-100					
OLAH et al, 1977	27	< 24	25 à 35	800				
REUTTER et OLAH 1977	27	36 à 120	20 à 60 lan p. Δ	400-1000		2 cas	12 cas	
OLAH et al, 1977	14	jusqu'à 52	25 100	2000 50000/2/semaine				
RINGE et al,	23	25,1	40			2 2	11 cas	
RYCKWAERT 1972	14	12-31	0,4-0,7 /kg/j			3		1 éru tic
SCHAFER et al, (1977)	9	41	50	2-3000	1 à 15	+	3	1 cép 1
SCHENCK et al. 1970	16	> 24	25 à 35					
THIEBAUD 1970	13	5-10	30-60					
VOKROUHLICKA 1977	12	12-24	15-25	50000/1 fois par semaine				
PARSONS et al. 1977	15	36	20	50000/3 fois par semaine				
VOSE et al. 1978	180	72	22	200 - 400	1,2 à 1,8	0	0	

R E S U L T A T S													
Noms	Radiologique		Biologiques					Histologiques					Autres
	Nvx	T.V.	Densific.	Ph.Al.	Ca U	OHPR	Autre	Mas.Os.	R	Ost.	Tble minéral.		
								11	↗	↘	↗		↗ SLP
3/20	-	↗ 4	↗	↓				4	↗	↗	+		
0		0											
3-15	1	+ -	↗		↗			3	↗ non Δ	non Δ			↗ osteocy
-	0 après 2 ans	↗	↗	↓	↗								
5 %	4	↗ 12	↗					12	↗				
			↗	↓	↗			11	↗	non Δ	↗		
			-	-				14	↗	↗			
5	6			↗	↘	↗	PTH 2 fois	non Δ					non Δ poros. cortic. et SLP
	4						↓ Ph. U.	11	↗	↘	+ dose >30mg ion fluor		
6	2	↗ 70% des cas	↗	↓	-			↗	↗	↗	+ puis N		
			-	-	-			↗	↗	↗			
	0 > 3 ans 12 1e an. 12 2-3 an	Ts > 3 ans 10/27 > 2 ans	↗ n.s					↗		↗			↗ index ostéoc.
								↗		↗	+ mais ↓ après 20 mois		↗ index ostéoc.
2	5 aggra- vations		↗	↗			Ph.U	↗	↗	↗			
								↗	↗	↗			↗ SLP
1 an 3ans		↗ 3 cas	-	-	-			↗	0	0			
											+		
	pas de Δ		↗	↓	↗				↓				
			0	↗	0			2		0			
				0			légère Ca S			↗			pas d' osteo- malac.
	0 après 4 ans		↗										

TITULATIFS DES TRAVAUX DE LA LITTERATURE PORTANT SUR AU MOINS 9 CAS

suivantes, dans 12 cas des douleurs articulaires, surtout des membres inférieurs, ayant imposé cinq fois un arrêt transitoire du traitement, et trois fois une diminution des doses, et dans deux cas des douleurs épigastriques. FRANKE (1973, 1974, 1978) traite 43 ostéoporotiques pendant un à six ans avec des doses de 30 à 80 mg de FNa en trois prises puis au bout d'un an et demi diminue les doses à 5-10 mg par jour. Il signale des troubles digestifs fréquents avec le FNa en poudre et beaucoup moins fréquents avec l'utilisation de tablettes. Dans 15 cas sont apparues des douleurs articulaires transitoires surtout des membres inférieurs, qui ont cédé à la diminution de la dose de fluor. GASSER et al. (1978) notent sur 57 patients traités à des doses de 30 mg de fluor ion en tablettes à délitement intestinal plus du calcium ou du phosphore, 14 fois des troubles digestifs mineurs, 5 fois une dyspepsie imposant des modifications thérapeutiques. Ces troubles ne sont pas réapparus après modification de l'apport en calcium ou en phosphore. Ces auteurs signalent l'absence de manifestation articulaire. CHLUD (1977) note 15 % de troubles digestifs et 12,5 % de tendinite sur 40 ostéoporoses traitées pendant un an avec des doses de 50 à 100 mg de FNa retard en tablettes. Dans trois cas, ces effets secondaires ont nécessité l'arrêt du traitement. On peut également inclure dans cette comparaison des effets secondaires du fluor les travaux de INKOVAARA (1975) qui donne 25 mg de fluor ion par jour sous forme de capsules de monofluoro-phosphate à 237 sujets âgés pris au hasard avec ou sans ostéoporose et un placebo à 223 sujets témoins pendant 8 mois. Il note de très nombreux troubles digestifs, sans précision du nombre, imposant l'arrêt du traitement et 6 fois des manifestations articulaires chez les sujets sous fluor, contre une seule fois chez les témoins. A côté des manifestations articulaires et digestives un certain nombre d'autres manifestations ont été signalées au cours des traitements par le fluorure de sodium, manifestations que nous n'avons pas observées, et qui sont uniques. FRANKE (1978) signale une neuropathie sensitive transitoire régressive à la diminution du fluor et survenue au bout de deux ans avec une dose inférieure à 80 mg de FNa par jour. SCHAFER (1978) signale un cas de céphalées régressives à l'arrêt du traitement et non réapparues à sa reprise. JOWSEY et al. (1972) décrivent une chute des cheveux sous 60 mg de FNa par jour au bout de deux mois, ayant nécessité un arrêt de un mois du traitement. La reprise du fluor à demi-doses n'a pas entraîné de "rechute". GEALLS et BEILIN (1964) rapportent un cas de névrite optique bilatérale chez un sujet de 58 ans, porteur d'une OP et traité par 20 mg de FNa par jour. Les troubles sont apparus à la 6ème semaine de traitement et ont régressé partiellement à l'arrêt du fluor et à l'adjonction d'une corticothérapie laissant des séquelles visuelles à droite. L'atteinte oculaire a été étiquetée névrite optique toxique. Aucun autre cas de ce type n'a été rapporté et il en est de même de la constatation par DUFFEY et al. (1971) de cellules géantes dans la moëlle de 3 ostéoporotiques traités à des doses de 16 à 150 mg de FNa par jour pendant un à 36 mois. INKOVAARA (1975) dans son étude note une plus grande fréquence des fractures spontanées sous fluor (11 cas), alors qu'il en observe 6 chez les sujets sous placebo. Si nous mêmes avons observé 9 fois des fractures pendant la période thérapeutique de deux ans, celles-ci ont toujours été traumatiques. RYCKWAERT (1972) signale un cas d'éruption cutanée érythémato-véiculeuse, sous 1,5 mg par kg par jour de fluorure de sodium, ayant imposé l'arrêt du traitement. Enfin, CASS et al. (1966) trouvent une excellente tolérance de 100 mg de FNa par jour chez une ostéoporotique traitée 14 mois et VOSE et al. (1978) ne signale aucun effet secondaire chez 146 ostéoporotiques traités pendant plusieurs années par 40 à 80 mg de FNa.

En résumé : la fréquence de manifestations secondaires rapportées sous FNa est variable. On peut retenir la quasi constance de troubles digestifs, alors que les manifestations articulaires sont moins souvent rapportées, et la moins bonne tolérance des fortes doses sur le plan gastrique d'après

DAMBACHER et al. (1976, 1978). La plupart des auteurs soulignent la meilleure tolérance des tablettes de fluorure de sodium à délitement intestinal. Le rôle des médications associées au FNa tel le calcium ou le phosphore dans la genèse des troubles digestifs n'est pas aisé à définir, mais semble possible et est prouvé au moins dans l'étude de GASSER et al. (1978). La prédominance des manifestations articulaires et para-articulaires aux membres inférieurs est souvent signalée et est en bon accord avec nos résultats où on les note 25 fois sur 39. Comme la plupart des auteurs, nous n'avons observé aucune manifestation secondaire grave, comme celles décrites par FRANKE (1978), GEALLS (1964). Celles-ci gardent un caractère isolé et le rôle exact du FNa dans leur genèse n'est pas formellement prouvé. Le plus souvent, les manifestations secondaires observées sous FNa sont mineures tel que le montre la constatation d'un arrêt thérapeutique définitif dans 30 cas sur les 350 patients traités au long cours et que nous avons pu dénombrer dans la littérature ci-dessus, soit environ 8 % des cas.

2/ Les effets cliniques

Nous avons vu les difficultés que soulève l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques de l'ostéoporose si on la base sur les douleurs rachidiennes. Rappelons qu'en fin de traitement 51,9 % de nos ostéoporotiques ne souffraient plus du tout, que 25 % n'avaient plus que des douleurs mécaniques intermittentes, et que 23,1 % conservent des douleurs chroniques. L'amélioration des phénomènes douloureux se dessine dans la première année de traitement. De tels résultats se retrouvent le plus souvent dans la littérature : COHEN et al. (1964) notent la diminution des douleurs rachidiennes 13 fois sur 15 chez les ostéoporotiques traités deux ans par 50 mg de FNa par jour, plus calcium, HANSON et ROSS (1976) trouvent une diminution des douleurs 5 fois sur 9 ostéoporotiques traités un an et demi à deux ans par 50 mg de FNa par jour plus calcium plus vitamine D. RINGE et al. (1978) chez 27 malades, notent 12 fois une diminution de douleur, 10 fois leur non modification et une fois leur augmentation celà sous 80 mg de FNa/jour pendant 25 mois. REUTTER et al. (1970) obtiennent 26 bons résultats sur 31 patients, dès le troisième mois de traitement aux doses de 37-100 mg de fluor ion, avec parmi eux cinq régressions totales. Pour BERNSTEIN et COHEN (1967), 18 fois sur 20 les douleurs diminuent sous 10 à 66 mg de fluor ion par jour au bout de quelques mois à un an. REUTTER et SIEBENMANN (1965) obtiennent 8 fois sur 10 une amélioration des douleurs chez leurs ostéoporotiques traités par des doses de 0,9 à 2 mg/kg/jour de FNa au bout de 8 à 14 semaines de traitement. LUKERT et BOLINGER (1967) notent 5 améliorations sur 8 patients au bout de trois semaines avec 60 à 120 mg de FNa par jour, et signalent la persistance des résultats au bout d'un an. GASSER et al. (1978) notent la diminution des douleurs 46 fois sur 56 dès les six premiers mois sous 30 mg de fluor ion. FRANKE (1978) signale 75 % d'améliorations sur 43 malades traités au moins un an avec 20 à 80 mg de FNa par jour plus calcium. SCHAFFER et al. (1978) notent cinq fois sur 9 dans la première année du traitement une diminution des douleurs avec 100 mg de FNa par jour. Au bout de deux ans, un patient ne souffre plus du tout et deux nouveaux patients s'améliorent la troisième année. THIEBAUD (1970) note 7 fois une amélioration des douleurs sur 13 ostéoporoses traitées 6 mois à un an par 30 à 60 mg de fluor ion par jour. De bons résultats cliniques sont rapportés par OLAH et al. (1975) et par CASS et al. (1966, DAMBACHER et al. (1978). RICH et IVANOVICH (1965), sur un cas traité 34 semaines à des doses de 110 mg/jour puis jusqu'à 3 ans à des doses de 88 mg de FNa/jour jugent les résultats cliniques non interprétables. Deux auteurs rapportent des échecs cliniques du traitement : CHLUD (1977) n'observe pas de modification dans ses OP primitives séniles (alors qu'il trouve 2/3 de bons résultats dans les OP primitives préséniles et dans les OP secondaires aux corticoïdes), traitées par du FNa retard en tablettes aux doses de 50 à 100 mg par jour. COHEN et

RUBINI (1965), dans une étude à court terme, notent une amélioration des symptômes à la fin du premier mois sous 75 à 150 mg de FNa mais une reprise douloureuse en fin de traitement au quatrième mois.

En résumé : une amélioration à long terme des douleurs rachidiennes sous fluorure de sodium est rapportée par la plupart des auteurs dans des proportions proches de celles que nous avons obtenues (75 % des cas). Son délai de survenue est cependant très variable puisque certains l'observent dès la troisième semaine de traitement (LUKERT et BOLINGER 1967) et que d'autres (SCHAFFER et al. 1978) l'observent lors de la troisième année de traitement pour certains patients. Plusieurs mois paraissent le plus souvent nécessaires avant d'obtenir une amélioration, et aucun de nos 52 patients n'a eu d'amélioration stable, c'est-à-dire sans reprise évolutive, avant le troisième mois (cf tableau III). Il est peu probable que la sédation des douleurs obtenue dès la troisième semaine soit en rapport avec l'action osseuse du fluorure de sodium mais, plutôt due à la sédation naturelle des crises douloureuses liées aux tassements vertébraux récents.

3/ Les résultats radiologiques

Notre étude montre une nette diminution de la fréquence des tassements vertébraux au cours de la deuxième année de traitement quel que soit le type d'ostéoporose concernée puisque l'on observe 5 nouveaux tassements vertébraux pendant la deuxième année contre 20 tassements vertébraux pendant la première année. Nous n'avons pas retenu les modifications de densité radiologique car elles ne nous ont pas paru fiables du fait de leur caractère subjectif et des variations de pénétration des rayons X ou le tirage de films. Nous ne pouvons pas comparer les résultats obtenus avec l'IRV qui n'est pas utilisé dans la littérature. Cependant, on peut noter que :

REUTTER et OLAH (1978) sur 27 ostéoporoses traitées au moins un an à 80-120 mg de FNa par jour observent 12 nouveaux tassements vertébraux la première année, un seul la deuxième et la troisième année, et aucun après trois ans. Ils signalent l'accentuation de nombreux tassements vertébraux anciens la première année mais aucun après la troisième année de traitement. Dix patients sur 27 augmentent leur densité radiologique la première année, 80 % la deuxième année et tous après la troisième année. Aucune exostose imputable au traitement n'est signalée, mais trois fois on note l'augmentation d'une ancienne lésion. HANSON et ROSS (1976) ne notent aucune modification de la densité osseuse radiologique. Sur 9 ostéoporoses, ils signalent un seul nouveau tassement vertébral en un an et demi à deux ans de traitement aux doses de 50 mg de FNa par jour. COHEN et al. (1964) notent un nouveau tassement vertébral sur 15 ostéoporoses traitées par 50 mg de FNa par jour, au moins un an et une augmentation de la trame osseuse radiologique dans les 2 ostéoporoses secondaires traitées et dans une seule des 13 ostéoporoses primitives. RINGE et al. (1978) signalent cinq fois une aggravation radiologique sur 23 ostéoporoses traitées 25 mois en moyenne aux doses de 80 mg de FNa par jour, sans décompte précis des tassements vertébraux. REUTTER et al. (1970) sur 31 ostéoporoses traitées plusieurs années à des doses de 37 à 100 mg de fluor ion, notent deux nouveaux tassements vertébraux, après plusieurs mois de traitement. Ils signalent une augmentation de la densité osseuse radiologique dans 70 % des cas au bout de 9 à 12 mois, une fois une condensation diffuse après un an chez un sujet ayant une légère insuffisance rénale, et l'apparition dans un cas d'une exostose après 14 mois de traitement. BERNSTEIN et COHEN (1967) notent chez 4 patients sur 30, traités un an à des doses de 44 mg de fluor ion par jour, une densification radiologique. Ils ne notent pas de nouvelle exostose. GASSER et al. (1978), sur 57 ostéoporoses traitées au moins un an aux doses de 30 mg fluor ion + 150 u de vitamine D par jour, notent 6 nouveaux tassements vertébraux. FRANKE (1974,

1978) trouve 4 tassements vertébraux sous traitement sur 43 ostéoporoses traitées de un an à six ans aux doses de 20 à 80 mg de FNa les 8 premiers mois puis à des doses dégressives. Il signale 12 densifications nettes de la trame osseuse radiologique et 24 fois une augmentation discutable. DAMBACHER et al. (1978) notent sur 33 ostéoporoses une absence d'apparition de tassement vertébral au bout de un an avec des doses de 100 mg de FNa par jour et au bout de deux ans avec des doses de 50 mg. L'étude radiologique est par ailleurs codifiée de 1 à 3 en fonction de l'épaisseur des travées. 25 % des patients ont un score à 2 ans avec 50 mg de FNa par jour, et 70 % ont un score à deux ou trois, à deux ans, avec 100 mg de FNa par jour. VOSE et al. (1978) ne notent aucune fracture vertébrale après 4 ans de traitement par 40 à 80 mg de FNa par jour chez 45 ostéoporoses primitives alors qu'ils en notent 11 chez des sujets ostéoporotiques témoins traités soit par des anabolisants soit par du phosphate inorganique. SCHAFER et al. (1978) notent trois fois sur 9 une augmentation de la densité radiologique des ostéoporoses traitées 2 à 3 ans avec 100 mg de FNa par jour. COHEN et GARDNER (1966) obtiennent une fluorose radiologique dans deux cas d'ostéoporoses secondaires, une fois au 14ème mois, une fois au 15ème mois avec 100 mg de FNa par jour. JOWSEY et al. (1972) sur 11 ostéoporoses notent quatre nouveaux tassements vertébraux chez des sujets recevant chaque fois moins de 45 mg de FNa par jour. Dans un cas une exostose au niveau de la biopsie osseuse est signalée. CASS et al. (1966) signalent sans plus de précision de bons résultats radiologiques avec 100 mg de FNa par jour au 14ème mois. THIEBAUD (1970) signale une stabilisation des lésions radiologiques chez 13 ostéoporoses traitées 6 à 12 mois par 30 à 60 mg de fluor-ion par jour. Enfin, RICH et al. (1964) aux doses de 0,7 à 1,4 mg/kg/jour d'ion fluor pendant 5 à 75 semaines, COHEN et RUBINI (1965) aux doses de 75 à 150 mg FNa pendant quatre mois, INKOVAARA (1975) aux doses de 25 mg d'ion fluor par jour pendant huit mois et CHLUD (1977) aux doses de 50-100 mg de FNa par jour pendant un an ne signalent aucune modification radiologique.

En résumé : il est difficile d'établir une comparaison des résultats obtenus en raison de la variabilité de la dose de fluor utilisée par les différents auteurs. Elle varie de 20 à 200 mg de FNa par jour, sur des périodes thérapeutiques allant de quelques semaines à plusieurs années. Il semble que les auteurs ayant suffisamment de recul (REUTTER et OLAH 1978 REUTTER et al. 1970) notent une diminution nette de la fréquence des tassements vertébraux après la première année et n'en observent plus après la troisième année.

Les résultats obtenus par ces auteurs avec des doses de 80 à 100mg de FNa par jour sont très superposables aux nôtres (44 % de nouveaux tassements vertébraux sur 27 ostéoporoses la première année contre 37 % dans notre étude). Pour DAMBACHER et al. (1977), les résultats radiologiques semblent plus rapidement obtenus pour les doses de 100 mg que pour les doses de 50 mg tant en ce qui concerne l'arrêt des tassements vertébraux que l'augmentation de la densité radiologique. Enfin, si les résultats ne semblent pas plus mauvais aux doses de 50 mg qu'aux doses de 80 ou 100 mg de FNa par jour, l'étude de JOWSEY et al. (1972) semblent situer la dose minimale efficace au-dessus de 45 mg de FNa par jour.

4/ Les résultats biologiques

Nous n'avons observé aucune modification biologique significative au cours de notre étude en dehors de la montée de la fluorémie et de la fluorurie. Il nous faut distinguer dans les résultats observés dans la littérature ceux obtenus par le fluor seul et ceux obtenus par le fluor associé à la vitamine D et au calcium.

a/ Les modifications biologiques sous fluor seul

COHEN et RUBINI (1965) notent comme seule modification, une diminution de la calciurie dans un cas sur trois ostéoporotiques traités quatre mois par 75 à 150 mg de FNa par jour. Aucune modification des phosphatases alcalines n'est signalée. RICH et al. (1964) avec 0,7 à 1,4 mg/kg de fluor ion par jour, ne note aucune modification de la calcémie, de la phosphorémie, et des phosphatases alcalines sériques sur une durée thérapeutique de 5 à 75 semaines. Ils signalent une diminution du calcium urinaire et fécal, une positivation du bilan calcique dans trois cas d'ostéoporoses primitives sur 4 et dans un de leur deux cas d'ostéoporose secondaire. THIEBAUD (1970) avec 30 à 60 mg de fluor ion par jour pendant 140 à 307 jours obtient sur 13 ostéoporoses une diminution de la calciurie, une augmentation des phosphatases alcalines et de l'hydroxypolinurie (OHPr) après six mois de traitement. CASS et al. (1966) dans un cas d'ostéoporose secondaire notent une diminution de la calciurie au bout de 14 mois de traitement avec 100 mg de FNa par jour. DAMBACHER et al. (1978), sur 56 ostéoporoses traitées 36 mois obtiennent une augmentation des phosphatases alcalines de plus de 40 % avec 50 mg de FNa par jour, et 94 % avec 100 mg de FNa par jour après 8 mois de traitement, avec un retour à la normale de ces paramètres entre le 15ème et le 33ème mois. L'OHPr augmente de 50 % sous 50 mg de FNa et de 140 % sous 100 mg de FNa pendant la première année. Le calcium urinaire diminue dans 30 % des cas après 6 à 9 mois uniquement chez les patients sous 50 mg de FNa par jour. Aucune autre modification n'est observée. RICH et IVANOVICH (1965) dans un cas d'ostéoporose traitée 34 semaines à 110 mg de FNa puis jusqu'à 3 ans 88 mg de FNa par jour, obtiennent une positivation du bilan calcique qui augmente au fur et à mesure que se poursuit le traitement et qui disparaît à l'arrêt du fluor. RICH (1961) (1962, 1966) avec 90 mg de FNa par jour signale une rétention calcique phosphorée et modérée, sans perturbation de l'urée. ROSE (1965) sur 5 ostéoporotiques traités 3 à 10 mois par 120 mg de FNa par jour note trois fois une diminution de la calciurie, une fois une augmentation. Le bilan calcique est stationnaire dans trois cas et diminue une fois. Il estime la balance fluorée, c'est-à-dire le fluor retenu par l'organisme, positive à 23 mg de fluor ion par jour. GUIDERI et al. (1966) sur 6 ostéoporoses recevant 0,7 à 1 mg de fluor ion par kg par jour pendant 115 jours et une ration calcique estimée à 1200 mg par jour, ne note aucune modification du bilan phospho-calcique. La calciurie notée élevée avant traitement diminue 5 fois sur 6 après 40 à 50 jours et se maintient ainsi jusqu'à la fin du traitement. Dans un cas, la calciurie augmente. BERNSTEIN et COHEN (1967) traitent 30 ostéoporoses deux mois à un an avec 10 à 66 mg de fluor ion par jour. Ils notent trois fois une augmentation des phosphatases alcalines. La calciurie tend à diminuer. Aucune autre perturbation par ailleurs n'est signalée. HAAS et al. (1973) obtiennent avec 100 mg de FNa par jour pendant 6 mois, sur 11 cas, une diminution de la calciurie, une augmentation de l'OHPr et une augmentation des phosphatases alcalines. La balance calcique se positive sous traitement. SPENCER et al. (1970) notent une diminution de la calciurie et une augmentation de la fluorurie avec 88 à 100 mg de fluor ion par jour, sans autre modification biologique avec un traitement de deux mois et demi à trois mois. REUTTER et al. 1977 avec 37 à 100 mg de fluor ion par jour pendant trois semaines à trois ans notent chez 31 ostéoporotiques une augmentation des phosphatases alcalines après un mois, puis leur normalisation. Aucune modification n'est obtenue pour les doses de 37 mg de fluor ion. La calciurie diminue sous traitement et la rétention calcique augmente. BERNSTEIN et al. (1963) avec 50 à 200 mg de FNa par jour obtiennent une positivation du bilan calcique. HAAS et LAUFFENBURGER (1973) avec 100 mg de FNa pendant un à deux ans, obtiennent une positivation de la balance calcique chez 6 sujets. Le calcium urinaire diminue. Les phosphatases alcalines et l'OHPr augmentent. RINGE et al. (1978) avec 80 mg de FNa pendant 25,1 mois ne notent pas de modification phosphocalcique

sanguine, mais une augmentation des phosphatases alcalines de la calciurie et du phosphore urinaire. LUKERT et BOLINGER (1967) ne notent pas en trois semaines, avec 60 à 120 mg de FNa par jour, de modification du bilan phosphocalcique et de la balance calcique. COHN et al. (1977), avec 20 mg de FNa par jour n'obtiennent pas de modification du pool calcique échangeable, et ZANZI et al. (1975) chez 7 ostéoporoses traitées par 45 mg de FNa avec en plus 1 g de calcium par jour, notent dans trois cas une augmentation du calcium total corporel, sa diminution une fois, et le fait que trois il demeure stationnaire. Ils concluent à 6 bons résultats sur 7, le calcium corporel total diminuant habituellement de 1 à 4 % par an chez l'ostéoporotique. FRANKE (1974, 1978) avec 20 à 80 mg de FNa par jour pendant un an et demi minimum associés à la prise de lait obtient une augmentation des phosphatases alcalines la première année de traitement, et pour des doses d'au moins 60 mg de FNa par jour. COHEN et al. (1964) utilisant 50 mg de FNa par jour plus une supplémentation calcique dans un cas, notent une légère augmentation des phosphatases alcalines et de l'OHPr au bout d'un an avec retour à la normale au bout de six mois après arrêt. Ils signalent également une augmentation de la synthèse du collagène évaluée par utilisation de proline et de glucose marqués au Carbone ¹⁴, multipliée par 5 à un an avec retour à la normale au 18ème mois du traitement. JOWSEY et al. (1968) notent sur un cas avec 0,4 à 1,7 mg/kg par jour de FNa, une augmentation des phosphatases alcalines au cours de la première année, avec normalisation la deuxième année.

b/ Les modifications biologiques, sous fluor associé
au calcium et à la vitamine D

JOWSEY et al. (1968) chez un ostéoporotique traité 18 mois avec des doses de 0,57 à 1,7 mg/kg/jour de FNa plus 600 000 u de vitamine D tous les 15 jours, notent uniquement une diminution du phosphore sanguin et pendant 7 mois avec 5 mois de vitamine D, notent une diminution du calcium sanguin et une augmentation des phosphatases alcalines. JOWSEY et al. (1972) avec 30 à 90 mg de FNa plus de 900 mg à 1,5 g de calcium plus 50 000 u de vitamine D, deux fois par semaine, ne notent chez des ostéoporotiques traités 12 à 17 mois, pas d'autre modification qu'une diminution du phosphore urinaire. SCHAFER et al. (1978), avec 100 mg de FNa par jour plus 2-3 000 u de vitamine D par jour plus 1 à 1,5 g de calcium par jour pendant 41 mois, ne notent aucune modification biologique. VOSE et al. (1978) avec des doses de 45 mg de FNa plus 1,2 à 1,8 g de calcium plus 200 à 400 u de vitamine D par jour, notent une augmentation des phosphatases alcalines pendant toute la durée thérapeutique de 120 mois avec une diminution à l'arrêt et réaugmentation à la reprise du traitement. GASSER et al. (1978) associant 30 mg de fluor ion avec 150 u de vitamine D par jour pendant au moins un an, notent une augmentation des phosphatases alcalines. Avec la même dose de fluor et 1000u de vitamine D par jour, plus 1 g de calcium et 0,75 g de phosphate, la calciurie diminue et l'hydroxyprolinurie. Cependant, aucune de ces modifications biologiques n'est significative. Dans deux cas de patients recevant 30 mg de fluor ion plus 150 u de vitamine D plus 1 g de calcium par jour, la PTH augmente alors que la calciurie diminue faisant discuter une hyperparathyroïdie secondaire. PARSONS et al. (1977) ne notent pas de modification du calcium avec une association de 40 mg de FNa plus 50 000 u de vitamine D trois fois par semaine. Ils signalent une diminution non significative de la calciurie entre le 21ème et le 36ème mois de traitement. HANSON et ROSS (1976) ne notent pas de modification biologique sous 30 à 50 mg de FNa plus 1 g de calcium plus 0,6 mg de vitamine D pendant 18 à 24 mois. De même REUTTER et OLAH (1978) avec des doses de 80 à 120 mg de FNa pendant un an, puis de 40 à 120 mg par jour la deuxième année, puis de 40 mg par jour la troisième année plus 400 à 1000 u de vitamine D par jour ne signalent qu'une augmentation significative des phosphatases alcalines. VOKROUHLICKA (1977)

avec 50 mg de FNa par jour plus 1 g de calcium et 50 000 u de vitamine D une fois par semaine est le seul à signaler sur 12 cas deux fois une hypercalciurie entre 500 et 600 mg/24 heures, et 10 fois sur 12 une calciurie supérieure à 300 mg par 24 heures. BERNSTEIN et COHEN (1967) signalent que l'adjonction de doses de 10 à 30 000 u de vitamine D par jour n'augmente pas la calciurie, ni ne modifie la balance calcique de 3 patients sur 10 à 66 mg de fluor ion par jour.

En somme, bien que l'hétérogénéité des protocoles utilisés, rende difficile une comparaison précise des résultats obtenus, on retient des travaux énumérés plus haut, que les perturbations biologiques le plus souvent signalées sont une augmentation des phosphatases alcalines et une diminution de la calciurie avec positivité du bilan calcique. Il semble (DAMBACHER et al. 1978, REUTTER et al. 1978, FRANKE 1974, 1978) que l'augmentation des phosphatases alcalines soit plus volontiers obtenue avec des doses fortes de fluor, supérieures à 60 mg de FNa par jour, sans que ce phénomène soit constant cependant, puisque certains auteurs (DAMBACHER et al. 1978, COHEN et al. 1964, JOWSEY et al. 1968, VOSE et al. 1978) obtiennent une augmentation avec des doses inférieures à 60 mg de FNa et que d'autres (LUKERT et BOLINGER 1967, RICH et IVANOVICH 1965, RICH 1966, ROSE 1965, SPENCER et al. 1970) avec des doses supérieures à 60 mg de FNa, ne notent pas de modification. L'augmentation des phosphatases alcalines est signalée par 4 auteurs associant de la vitamine D à doses variables (JOWSEY et al. 1978, GASSER et al. 1978, REUTTER et OLAH 1978, VOSE et al. 1978). Trois fois sur 4 la dose de vitamine D est inférieure à 1 000 u par jour. La diminution de la calciurie si elle est signalée par la plupart des auteurs utilisant le fluor seul, n'est signalée que deux fois (GASSER et al. 1978, PARSON et al. 1977) lors du traitement associant vitamine D et calcium et elle est dans ces cas non significative. La seule augmentation importante de la calciurie est signalée par VOKROUHLICKA (1977) qui associe 50 000 u vitamine D par semaine et 1 g de calcium à 50 mg de FNa par jour. L'augmentation de l'hydroxyprolinurie est signalée dans 4 cas (THIEBAUD 1970, DAMBACHER et al. 1978, HAAS et al. 1973, HASS et LAUFFENBURGER 1973) chez des patients recevant du fluor seul. La PTH n'a été qu'exceptionnellement dosée (GASSER et al. 1978) et ne se modifie que dans deux cas sur 56 patients où elle augmente une fois nettement et est une fois à la limite supérieure de la normale après un an de traitement.

En résumé : le traitement par le fluorure de sodium associé ou non à du calcium et de la vitamine D n'entraîne pratiquement jamais de perturbation de la calcémie et de la phosphorémie. Inconstamment sont signalées une augmentation des phosphatases alcalines, surtout pour les doses supérieures à 60 mg de FNa par jour, et une diminution plus fréquente de la calciurie. Dans le seul cas où elle a été dosée, la PTH n'augmente qu'une fois sur 56 patients ce qui est en accord avec nos résultats. Aucune perturbation anormale de la numération formule sanguine, de l'urée, des fonctions hépatiques ou thyroïdiennes n'a été trouvée lorsqu'elles ont été étudiées.

5/ La mesure de la quantité de minéral osseux

Elle ne montre dans notre étude, par la méthode de Cameron, appliquée à l'avant bras, aucune modification significative après deux ans de traitement et elle ne nous a pas paru un bon moyen d'appréciation de l'évolution d'une ostéoporose.

RINGE et al. (1978) trouvent au bout de deux ans à 80 mg de FNa par jour une diminution de la quantité de minéral osseux au niveau du radius diminution de 12,5 à 8,8 % par rapport au début du traitement. FRANKE (1978)

note une augmentation du minéral osseux 18 fois sur 23 au niveau du corps vertébral après un à deux ans de traitement, à 20-80 mg de FNa par jour, en utilisant leur propre méthode de mesure. Il ne note aucune modification par contre lorsqu'il utilise la méthode de Cameron et Sorenson. DAMBACHER et al. (1978) par la méthode de Cameron notent une diminution de l'os cortical au niveau du radius droit, du fémur et des métacarpiens et une augmentation de l'os spongieux aussi bien avec 50 qu'avec 100 mg de FNa par jour pendant 36 mois. VOSE et al. (1979) utilisant une méthode de microdensitométrie obtiennent avec 40 à 80 mg de FNa par jour un ralentissement de la vitesse de perte osseuse mesurée au niveau de la phalangine du 5ème doigt à gauche. Cette perte osseuse normalement de 1 % par an, est de 3 à 4 % chez l'ostéoporotique. Sous fluor, elle passe à 0,4 % en 4 ans. HANSON et ROSS (1976) mesurent la quantité de minéral osseux par méthode absorptiométrique photonique au niveau des vertèbres L3 et L4 après 2 ans de 30 à 50 mg de FNa. Ils notent 8 sur 9, une augmentation de la quantité de minéral, augmentation significative cinq fois sur 9. Une fois, elle diminue chez un patient ayant reçu deux mois de traitement. RICH et IVANOVICH (1965) mesure la densité osseuse au niveau des phalanges proximales et du calcanéum par la méthode de SCHRAER et au niveau de l'extrémité inférieure du cubitus par la méthode de DOYLE. Ils notent avec 110 mg de FNa par jour, pendant 34 semaines, puis 88 mg par jour jusqu'à trois ans, une augmentation de la masse osseuse de 11 % au niveau des phalangines, de 27 % au niveau des phalangettes de 21 % au niveau du calcanéum et encore supérieure au niveau du cubitus. BAUD et al. (1978) étudient le degré de minéralisation de l'os compact d'ostéoporotiques traités par 30 mg de fluor ion plus de la vitamine D pendant un an et plus. Ils notent une augmentation du degré de minéralisation dans le groupe de patients recevant 1000 u de vitamine D plus 1 g de calcium par jour ($1,13 \pm 0,06$ g min/cm³ avant traitement $1,16 \pm 0,06$ g min/cm³ après traitement), alors qu'aucune modification n'est notée chez les autres patients recevant 30 mg de fluor avec seulement 150 u de vitamine D. RICH (1966) note chez un patient traité deux ans par 90 mg de FNa par jour une augmentation de la masse osseuse mesurée par densitométrie.

En résumé : les résultats obtenus par la mesure de la quantité de minéral osseux chez les patients traités au fluorure de sodium sont très variables, certains auteurs signalent une diminution d'autres une augmentation. Les études portent sur des pièces osseuses souvent différentes, et utilisent un matériel hétérogène. FRANKE (1978), RINGE et al. (1978) comme nous-mêmes ne trouvent pas d'augmentation du minéral osseux sous fluorure de sodium, pendant plusieurs années avec la méthode de Cameron, alors que DAMBACHER et al. (1978) signalent une diminution de l'os cortical et une augmentation du spongieux avec cette même méthode.

6/ Les résultats histologiques

Il n'existe que peu d'études histologiques quantitatives dans la littérature précisant l'évolution osseuse des ostéoporotiques sous fluorure de sodium, la plupart des travaux étant uniquement qualitatifs, non dynamiques (sans double marquage par la tétracycline), et portants sur de petits groupes de malades. Il s'agit de travaux émanant surtout de la Mayo Clinic ou de groupes suisses et allemands.

JOWSEY et al.¹ (1968), traitent trois ostéoporoses avec respectivement 0,4 à 1,7 mg/kg/jour de FNa pendant deux ans avec dans les 6 derniers mois 600 000 u de vitamine D tous les 15 jours dans le 1er cas, 0,57 à 1,6 mg/kg/jour plus 600 000 u de vitamine D tous les 15 jours pendant 18 mois dans le 2ème cas et 0,7 à 0,8 mg/kg/jour de FNa plus, pendant 5 mois, 600 000 u de vitamine D tous les 15 jours dans le 3ème cas. L'étude osseuse quantitative avec marquage simple à la tétracycline montre dans les 3 cas, un os normal.

Dans les trois cas, il y a augmentation de la quantité d'os, avec augmentation de l'ostéoïde et obtention d'un os mal minéralisé, respectivement au 12^{ème} mois, au 18^{ème} mois, et au 7^{ème} mois. Dans le premier cas, une deuxième biopsie osseuse pratiquée au bout de deux ans après adjonction de vitamine D pendant 6 mois montre une meilleure minéralisation. JOWSEY et KELLY (1968)² dans un autre cas d'ostéoporose chez un sujet de 33 ans notent au bout de deux ans et demi de traitement 0,45 mg de fluor ion/kg/jour auxquels sont ajoutés 720 mg de calcium élément par jour et 400 u de vitamine D par jour, une augmentation de la formation d'os avec diminution de la résorption. Ils signalent une diminution moindre de la porosité corticale. La minéralisation est normale ce qui est attribué à l'adjonction du calcium et de la vitamine D. JOWSEY et al.(1972)³ traitent 11 ostéoporotiques par 30 à 90 mg de FNa par jour avec une supplémentation calcique de 0,60 à 1,5 g par jour et 50 000 u de vitamine D deux fois par semaine, pendant 12 à 17 mois. Ils obtiennent 10 fois sur 11 une augmentation de la formation d'os avec un parallélisme entre l'importance de la formation et la prise de fluor. Ils notent une tendance à la diminution de la résorption osseuse, avec diminution dans 8 cas puis normalisation ultérieure dans 4 cas, chez les sujets ayant 0,6 g par jour de calcium. Une fois la résorption n'est pas modifiée chez un sujet prenant 1,5 g par jour de calcium, et deux fois elle augmente chez un sujet prenant 300 mg de calcium par jour. Les auteurs ne notent pas de parallélisme entre la résorption et la quantité de fluor prise, mais la résorption diminuerait avec l'apport calcique. L'épaisseur des travées osseuses augmente 8 fois, diminue 3 fois sans relation avec la dose de fluor ou de calcium. Cette augmentation n'est pas supérieure chez les sujets jeunes. L'os est de structure normale pour les doses de 45 mg de FNa par jour mais est anormale avec un retard de minéralisation pour les doses supérieures à 60 mg de FNa par jour. Ils ne notent pas d'ostéomalacie. MERZ et al.(1970)⁴, SCHENK et al.(1970)⁵, REUTTER et al.(1970)⁶, notent au bout de 80 semaines avec 25 à 100 mg par jour de FNa une augmentation significative de la quantité d'os (incluant os minéralisé et ostéoïde), dans le spongieux et une augmentation d'épaisseur des travées osseuses, du fait d'une stimulation des ostéoblastes qui apparaît vers la 40^{ème} semaine. Ils observent une stimulation moindre des ostéoclastes et retard de minéralisation apprécié par simple marquage. L'adjonction de 400 à 800 u de vitamine D par jour et la diminution à l'arrêt du fluor entraîne une régression des troubles de la minéralisation. L'étude réalisée sur 2 groupes de malades, l'une avec adjonction de vitamine D et maintien du fluor, l'autre sans adjonction de vitamine D avec diminution de la dose de fluor, montre que l'adjonction de vitamine D au fluor entraîne une augmentation considérable de l'ostéoïde du fait d'une stimulation ostéoblastique et que c'est la diminution du fluor qui entraîne une reprise de la minéralisation. L'os formé est au début irrégulier puis devient lamellaire ensuite. PARSONS et al.(1977)⁷ associant 40 mg de FNa par jour à 50 000 u de vitamine D trois fois par semaine et à une supplémentation calcique pendant 36 mois chez 150 ostéoporoses. Ils ne notent pas d'ostéomalacie, pas de signe d'hyperparathyroïdie, et obtiennent une augmentation du volume trabéculaire osseux. VOKROUHLICKA(1977)⁸ ne note aucune modification de l'ostéoïde au bout de 7 mois chez 2 malades traités par 50 mg de FNa par jour, 1 g de calcium par jour et 50 000 u de vitamine D, une fois par semaine. BERNSTEIN et COHEN(1967)⁹ notent chez leurs ostéoporotiques traités un an par 44 mg de fluor ion par jour, une augmentation de l'ostéoïde, une augmentation de la résorption osseuse inférieure cependant à la formation et un retard de minéralisation. COHEN et RUBINI(1965)¹⁰ n'obtiennent aucune modification histologique au bout de 4 mois de 75 à 150 mg de FNa par jour. THIEBAUD(1970)¹¹ signale une diminution de la résorption osseuse chez des ostéoporotiques traités pendant 6 mois à un an pour 30 à 60 mg de fluor ion par jour, sans étude de la quantité d'os. CASS et al.(1966)¹² dans un cas d'ostéoporose secondaire aux corticoïdes notent au bout de 8 mois, avec 100 mg de FNa par jour, une augmentation de l'os cortical et du spongieux

avec mauvaise minéralisation. RYCKWAERT et al.(1972)¹³notent au bout d'un an chez 10 ostéoporotiques traités par 1 à 1,5 mg/kg/jour de FNa, cinq fois une augmentation du volume osseux total, 2 fois une diminution et 3 fois sa non modification. Ils observent 8 fois une augmentation du volume ostéoïde, 2 fois sa stagnation, 9 fois une augmentation des surfaces ostéoïdes, une fois leur diminution, 9 fois une diminution du pourcentage des surfaces ostéoïdes avec front de calcification, une fois leur non modification; les surfaces de résorption augmentent six fois, diminuent une fois et sont non modifiées trois fois ; les surfaces de lacunes périostéocytaires augmentent 6 fois, diminuent une fois et ne bougent pas dans trois cas. A deux ans, sur 11 ostéoporoses, ils obtiennent : une augmentation du volume trabéculaire osseux, 5 fois (+ 4,24 % - + 4,59 % - + 3,71 % - + 9,79 % - + 13,56 %) sa diminution deux fois, sa non modification 4 fois ; 10 fois sur 11 une augmentation du volume ostéoïde, une fois sa non modification ; les surfaces ostéoïdes augmentent dans tous les cas soit 11 fois, alors que le pourcentage des surfaces ostéoïdes avec front de calcification est trouvé diminué 11 fois ; les surfaces de résorption augmentent 9 fois, ne se modifient pas deux fois, et les surfaces des lacunes périostéocytaires augmentent dans les 11 cas. Les auteurs notent donc une augmentation de l'ostéoïde mais non de l'os minéralisé et ils n'ont pas évalué l'épaisseur des bordures ostéoïdes. BAYLINK et BERNSTEIN(1967)¹⁴notent chez 11 ostéoporotiques biopsiés après 5 à 14 mois de FNa à des doses allant de 6 à 83 mg de fluor ion par jour, une augmentation de la quantité d'os, une diminution de la résorption, une augmentation de l'ostéoïde attribuée à une diminution de la vitesse de minéralisation et une augmentation des lacunes périostéocytaires. KUHLENCORDT et al.(1970)¹⁵aux doses de 25 à 150 mg de FNa par jour, pendant 75 à 350 jours, obtiennent chez tous leurs patients (7) une augmentation de l'ostéoïde et un trouble de la minéralisation. Chez trois d'entre eux recevant 25 à 50 mg de FNa par jour, ils retiennent un bon effet sur l'os avec augmentation de l'ostéoïde. Dans un cas, avec 94 mg de FNa par jour en moyenne, les effets sont moindres et dans un cas avec 60 mg de FNa les résultats sont dits moyens. Il n'est pas réalisé de mesure de la quantité d'os. Les auteurs signalent qu'ils n'observent pas de stigmata d'hyperparathyroïdisme. HAAS et al.(1973)¹⁶au bout de 6 mois de 100 mg de FNa chez 8 sujets signalent une augmentation du volume osseux, une augmentation des ostéoblastes, sans modification des ostéoclastes. BERNSTEIN et al.(1963)¹⁷parlent simplement d'une "augmentation de la minéralisation" sous fluor aux doses de 50 à 200 mg de FNa par jour. HAUSWALDT et al.(1977)¹⁸notent une augmentation du volume ostéoïde dans 10 cas sur 14 ostéoporotiques, traités plusieurs années, augmentation plus marquée la première année. Le volume du spongieux minéralisé augmente de plus de 20 % dans 8 cas, et dans 3 cas atteint des valeurs supérieures à la normale après 1 à 3 ans de traitement. COHEN et al.(1964)¹⁹sur 3 ostéoporotiques traités par 50 mg de FNa notent dans les trois cas une augmentation de l'épaisseur des corticales et des travées au bout d'un an, une augmentation du nombre des ostéocytes sans modification des ostéoblastes ou des ostéoclastes. L'os formé est souvent anormal et pour ces auteurs, proche de celui observé dans la maladie de Paget par endroit. BAUD et al.(1978)²⁰n'obtiennent aucune modification du volume osseux trabéculaire, de l'épaisseur corticale, de la porosité corticale, et des surfaces des lacunes périostéocytaires chez 4 groupes d'ostéoporoses recevant tous 30 mg de fluor ion, avec soit 1 g de calcium par jour, soit 1,5 g de phosphate, soit un placebo, soit 1000 u de vitamine D plus 1 g de calcium plus 0,75 g de phosphate. Ces auteurs expliquent ce phénomène par un équilibre entre la résorption et la formation osseuse. FRANKE (1974,1978)²¹avec des doses de 20 à 80 mg de FNa par jour, puis de 5 à 10 mg ou des arrêts thérapeutiques de 8-12 semaines au bout d'un an et demi jusqu'à la 3ème année obtient une augmentation de la masse osseuse. L'os nouvellement formé, l'est au niveau des travées préexistantes et au niveau sous périosté, et ne présente que peu d'anomalie. Ce n'est que rarement, surtout pour les doses de 60 mg de FNa par jour que sont signalés un os tacheté et

une augmentation des lacunes périostéocytaires. Huit fois sur dix, est obtenu une augmentation de l'épaisseur moyenne des travées et du volume osseux. OLAH et al. (1978)²² traitent pendant plus de 4 ans 14 ostéoporotiques répartis en deux groupes, recevant respectivement : groupe I (6 patients) : 50 mg de FNa par jour + 2000 u de vitamine par jour, et groupe II (8 patients) : 100 mg de FNa + 50 000 u de vitamine D deux fois par semaine. Des biopsies osseuses sont réalisées dans le premier groupe au 6ème, 12ème et 20ème mois de traitement et dans le deuxième groupe au 3ème et 6ème mois. Dans tous les cas, existent au bout de 3 à 6 mois une augmentation du volume osseux du spongieux (calcifié et non calcifié) et de la largeur moyenne des travées osseuses, qui se normalise et même dépasse les valeurs normales. Partant dans le groupe I de $7,6 \pm 1,8 \%$ et $105,6 \pm 11,8 \mu\text{m}$ respectivement pour le volume trabéculaire osseux et l'épaisseur moyenne des travées, ces paramètres atteignent au bout de 12 mois $20,7 \pm 3,0 \%$ et $180,1 \pm 29,4 \mu\text{m}$ et plus tard $24,8 \pm 4,5 \%$ et $210,5 \pm 12,4 \mu\text{m}$. Dans le groupe II partant de $15,6 \pm 1,8 \%$ et $167,4 \pm 19,7 \mu\text{m}$, ces paramètres dépassent la normale dès les trois ou six premiers mois atteignant $23,4 \pm 5,8 \%$ et $188,0 \pm 31,7 \mu\text{m}$.

Dans le groupe I : les surfaces ostéoblastiques trabéculaires augmentent après 6 mois, dépassant la normale pour persister élevées pendant plusieurs mois. Les surfaces ostéoïdes et l'épaisseur moyenne des liserés ostéoïdes sont à peu près multipliés par 2 au bout de 6 mois, et par 2,5 pour le premier et par 4 pour l'épaisseur de l'ostéoïde au bout de 12 mois. Ces deux paramètres diminuent ensuite sous traitement au-delà de 20 mois et plus. L'index ostéoclastique, qui représente le nombre d'ostéoclastes par unité de périmètre trabéculaire, augmente après 12 mois, augmentation qui persiste pendant toute la durée du traitement.

Dans le groupe II : les mêmes constatations sont obtenues pour les surfaces ostéoclastiques trabéculaires. Les surfaces ostéoïdes augmentent encore plus nettement de même que leur épaisseur. L'index ostéoclastique augmente après trois mois puis est revenu à la normale en fin de traitement. Les auteurs signalent par ailleurs en lumière polarisée une diminution de la birefringence de l'ostéoïde nouvellement formé. Le simple marquage par la tétracycline montre un double de la minéralisation prédominant dans les zones formées sous traitement où il est soit absent soit apparaît comme une fluorescence diffuse. La sévérité du trouble de minéralisation ne dépend pas de la dose de vitamine D et tend à diminuer avec la poursuite du traitement au-delà du 20ème mois.

OLAH et al. (1975)²³ avec 50 à 75 mg de FNa pendant un an puis 50 mg par jour ensuite, et 800 u de vitamine D par jour chez 27 ostéoporotiques obtiennent une augmentation des ostéoblastes la première année puis une diminution la 2ème année avec normalisation ensuite ; une augmentation des ostéoclastes uniquement la deuxième année de traitement et une augmentation du volume osseux du spongieux au bout d'un an et demi de traitement, qui se poursuit la troisième année. Chez deux patients biopsiés au bout de deux ans d'arrêt de traitement, qu'ils avaient reçu pendant deux ans, les résultats sont identiques à ceux obtenus chez les patients chez lesquels le traitement a été poursuivi. Enfin, les surfaces des lacunes périostéocytaires sont élevées et persistent telles, même au bout de 8 ans de traitement. REUTTER et OLAH (1978)²⁴ chez 27 patients recevant 80 à 120 mg de FNa par jour la première année puis en fonction des résultats radiocliniques 40 à 120 mg par jour la deuxième année, puis 40 mg la troisième année et ensuite par période de trois mois, associé en permanence à 400 à 1000 u de vitamine D par jour notent une augmentation très importante des surfaces ostéoblastiques la première année puis une diminution des ostéoblastes la 2ème et la 3ème année, une normalisation la 4ème et la 5ème année et un taux à la limite inférieure de la normale de la 6ème à la 10ème année. L'épaisseur des bordures ostéoïdes augmente. Elle est maximum la 1ère année puis reste en plateau de la 2ème à la 5ème année, et au-delà se normalise. Le tissu ostéoïde se miné-

ralise lentement mais au bout de plusieurs années, la minéralisation tend à se normaliser. Parallèlement, l'index ostéoclastique augmente peu, aboutissant à une positivation du bilan osseux. Le volume osseux du spongieux et l'épaisseur moyenne des travées bas au départ augmentent et se normalisent au bout d'un an, puis continuent à augmenter tous les deux ans jusqu'à la sixième année avec prédominance de l'épaisseur des travées. Au-delà, même avec le maintien de petites doses de fluor, elle diminue de la 6ème à la 10ème année. SCHAFER et al. (1978)²⁵, chez 9 ostéoporoses traitées 41 mois par 100 mg de FNa avec 2-3000 u de vitamine D et 1 g à 1,5 g de calcium notent une augmentation du volume osseux dans 3 cas après 12 mois et dans le 4ème cas au bout de 18 mois, sans modification des autres paramètres. RINGE et al.²⁶ (1978) chez 23 ostéoporoses traitées deux ans par 80 mg de FNa, sur 19 cas le volume osseux du spongieux (minéralisé et ostéoïde inclus) diminue trois fois, reste stationnaire deux fois et augmente dans tous les autres cas. Sa moyenne augmente de $12,1 \pm 3,8 \%$ à $13,9 \pm 3,8 \%$ alors que les périmètres trabéculaires diminuent de manière significative, de $21,9 \%$ à $17,5 \%$. Ceci traduit une augmentation du diamètre des travées osseuses. Les surfaces ostéoïdes, avec ou sans ostéoblastes augmentent significativement dans les 2 cas respectivement de $1,5 \pm 1,2 \%$ à $3,6 \pm 2,8 \%$ et de $13,7 \pm 6,4 \%$ à $23,2 \pm 17,9 \%$ alors que l'épaisseur moyenne du tissu ostéoïde ne se modifie pas de manière significative. De même, l'index ostéoclastique n'augmente que peu.

En résumé : la grande majorité des auteurs constatent sous fluorure de sodium une augmentation du tissu ostéoïde portant sur les surfaces ostéoïdes et l'épaisseur de l'ostéoïde (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Elle relève d'une stimulation des ostéoblastes et est associée à une diminution (2, 3, 14) à une non augmentation (16, 19, 25) ou à une augmentation moindre (4, 5, 6, 9, 13, 22, 23, 24, 26) de la résorption ostéoclastique. L'augmentation de la quantité de tissu osseux portant surtout sur l'augmentation du volume trabéculaire osseux total et du volume trabéculaire calcifié est ainsi observée par la plupart des auteurs (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26) et semble pouvoir être appréciée dès les premiers mois de traitement lorsque des biopsies osseuses ont été réalisées précocement (1, 4, 5, 6, 12, 14, 16, 21). Les travaux ne faisant état d'aucune augmentation du volume osseux sont rares (8, 10, 20). Les doses de fluorure de sodium utilisées varient de 25 mg par jour à plus de 150 mg par jour, les modifications osseuses étant d'autant plus nettes que la dose de fluor utilisée est élevée (3, 22). Des troubles de la minéralisation à type de retard de calcification de l'ostéoïde sont souvent signalés (1, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 24). Si ces troubles sont signalés aussi bien lorsqu'il y a association de la vitamine D et du calcium au FNa (1, 3, 4, 5, 6, 22, 24) que lors de l'utilisation du FNa seul (9, 12, 13, 14, 15), on note cependant que certains auteurs associent calcium et vitamine D (1, 2, 7, 8) ne signalent pas de troubles de la minéralisation alors que ces perturbations sont signalées par tous les auteurs utilisant le FNa seul, et ayant étudié la minéralisation. A ce point de vue la dose de fluorure de sodium utilisée semble également importante : pour des doses inférieures ou égales à 45 mg de FNa (2, 3, 7, 8) la minéralisation paraît normale lorsque de la vitamine D est associée. Dans les autres cas, soit lorsque le fluor est utilisé seul même à petites doses (4, 5, 6, 14, 15) soit lorsqu'il est utilisé associé à de la vitamine D, mais à doses supérieures à 60 mg de FNa par jour (3, 22, 24) un trouble de la minéralisation est presque toujours signalé. Si pour certains c'est l'adjonction de la vitamine D, (1, 2, 3) qui régularise la minéralisation pour d'autres auteurs (4, 5, 6) c'est la diminution du fluorure de sodium qui intervient. La dose de vitamine D utilisée ne semble pas influencer le trouble de minéralisation. Enfin, pour les auteurs réalisant des biopsies tardives au bout de plusieurs années de traitement, (22, 24), ils signalent une tendance à la normalisation de la miné-

ralisation avec le temps.

Conclusion : la plupart des travaux consultés, en accord avec les nôtres, mettent en évidence une stimulation de la formation osseuse par le fluor associé à une augmentation moindre de la résorption, ce qui se traduit par une positivation du bilan tissulaire osseux et une augmentation de la quantité d'os. Dans la plupart des cas, il est signalé un retard de la minéralisation qui semble plus souvent lié à l'utilisation du fluor seul, à faible ou fortes doses, ou de fluor à fortes doses associé à de la vitamine D et du calcium, qu'à l'emploi de fluor à doses modérées (45 mg de FNa) associé à de la vitamine D et du calcium. La dose de vitamine D ne paraît pas influencer le trouble de minéralisation. Le trouble de minéralisation semble diminuer avec le temps au-delà de la deuxième année. Le fait que nous n'obtenions pas de ralentissement important et significatif de la vitesse de calcification dans notre étude avec des doses de 50 mg de FNa par jour, associé à 8000 u de vitamine D par jour et 1 g de calcium, au bout de deux ans, est également en bon accord avec ces derniers éléments.

Au vu de nos travaux et de ceux de la littérature, on peut conclure que le fluor sous forme de fluorure de sodium est capable d'induire la synthèse de tissu osseux nouveau. Il semble qu'un compromis raisonnable entre les effets bénéfiques sur le tissu osseux et les effets secondaires du fluor soit obtenu par l'utilisation d'une dose modérée de FNa de l'ordre de 50 à 60 mg associée à de petites doses de vitamine D et de calcium. Il est également certain qu'un certain nombre de problèmes demeurent posés, et que les résultats actuels ne peuvent pas être considérés comme parfaits. L'amélioration de cette thérapeutique nous paraît pouvoir se faire dans deux directions principales :

1/ D'une part, obtenir une diminution des effets secondaires sans pour autant avoir une diminution de l'efficacité. En ce sens, l'introduction de fluorure de sodium retard (BECKER 1977) ou l'acide niflunique qui est capable de donner des fluoroses (MEUNIER et al. 1979, PROST 1978), paraît intéressante. En effet, la suppression des pics de fluorémie élevés obtenus avec le fluorure de sodium, rapidement absorbé permet d'envisager une diminution des effets secondaires alors que l'obtention d'une fluorémie plus stable favorise la captation osseuse.

2/ Si, globalement, nous n'avons pas obtenu de dépression de la minéralisation dans notre étude, nous avons néanmoins observé six ostéomalacies avec volume calcifié parallèlement accru et un retard de minéralisation est observé par la plupart des auteurs. D'autres métabolites de la vitamine D tel le 25 hydroxycholécalférol ou le 1.25 hydroxycholécalférol mériteraient d'être essayés pour améliorer la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé sous fluor.

C O N C L U S I O N S

L'effet stimulant du fluor sur l'apposition ostéoblastique est bien établi expérimentalement et l'idée d'utiliser l'ion fluor pour traiter l'ostéoporose a été proposée il y a près de 20 ans. De nombreux travaux ont déjà fait état de résultats positifs dans ce domaine, mais ont souvent porté sur de courtes séries de malades traités selon des protocoles variables. Le but de notre travail était de savoir s'il y avait un intérêt pratique à utiliser le fluor dans le traitement de l'ostéoporose, en utilisant un protocole identique appliqué pour une même durée (2 ans) à un assez grand nombre de malades. En effet, les buts d'un traitement efficace de l'ostéoporose sont :

1/ de réparer la perte osseuse de l'ostéoporotique l'ayant conduit jusqu'au seuil fracturaire, et non seulement de ralentir cette perte. Cette action doit être prouvée histologiquement, avoir pour corrélation clinique une diminution des douleurs, et pour corrélation radiologique une diminution des fractures vertébrales.

2/ de ne pas induire à long terme d'effets secondaires graves.

Nous avons donc étudié en essai ouvert, les résultats du traitement de l'ostéoporose par l'association fluorure de sodium (50 mg/jour) - vitamine D2 (8000 u/jour) - Calcium élément (1 g/jour), chez 55 malades traités pendant deux ans, auxquels s'ajoutent 11 patients n'ayant pas encore atteint cette durée de traitement soit au total 66 malades. 52 d'entre eux, soit 77 %, étaient atteints d'ostéoporoses d'apparence primitive, et 14 d'ostéoporoses secondaires, soit 23 % des cas.

a/ Cliniquement, alors que tous les ostéoporotiques souffraient en début de traitement, 38 % ne souffraient plus du tout au bout d'un an et 52 % au bout de deux ans de traitement. 77 % des patients se sont déclarés améliorés à la fin de la deuxième année.

b/ Radiologiquement, on a observé une diminution nette, au cours de la deuxième année de traitement, de la fréquence des tassements vertébraux appréciés par un Indice Radiologique Vertébral, l'augmentation de cet indice passant de 1,77/an la première année à 0,73/an la deuxième année. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les ostéoporoses primitives où l'augmentation de l'indice passe de 1,58/an la première année à 0,24/an la deuxième année.

c/ Histologiquement, 40 malades ont eu deux biopsies osseuses trans-iliaque à deux ans d'intervalle. L'étude histomorphométrique sur os non décalcifié après double marquage par la tétracycline, a montré que la quasi totalité des patients présentent les signes d'une intense stimulation ostéoblastique avec très forte augmentation des surfaces ostéoïdes surfaces multipliées par 2,7 et tendance à la normalisation de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde. Il y a une augmentation moindre des surfaces de

résorption ($\times 1,3$). Ces modifications s'accompagnent d'une augmentation de la quantité d'os appréciée par la mesure du volume trabéculaire osseux (V.T.O.). Celui-ci augmente dans 21 cas sur les 27 où il est mesurable, soit 77 % des cas avec normalisation c'est-à-dire guérison de l'ostéoporose dans 17 cas soit 63 % des cas. Le volume trabéculaire osseux s'accroît en moyenne de 8%. Ces résultats sont retrouvés dans les ostéoporoses primitives quel que soit leur type histologique (haut niveau de remodelage, dépression ostéoblastique, ou absence d'autre perturbation qu'une diminution du V.T.O. Dans les ostéoporoses secondaires, où ils sont un peu moins bons. Si globalement, nous n'observons pas en moyenne de dépression de la minéralisation traduite par une réduction significative de la vitesse de calcification, la possibilité de survenue d'ostéomalacie est à noter et nous en avons observé 6 cas. Dans ces 6 cas le volume trabéculaire calcifié a été néanmoins accru.

Ces résultats sont obtenus au pris des effets secondaires digestifs (24 %) surtout à type de nausées et de gastralgies, et de symptômes articulaires (30 %) à type d'arthralgies prédominantes aux membres inférieurs, mais dont la fréquence pour les seconds mérite d'être discutée au vu de l'âge de la population concernée et de la longueur de la période thérapeutique. Les troubles sont le plus souvent mineurs, imposant quelquefois une suspension brève du traitement. Aucun effet secondaire grave n'a été noté. De même aucune perturbation biologique soit de la calcémie, de la phosphorémie, des phosphatases alcalines, de la créatinine, du calcium, du phosphore urinaire et de l'hydroxyprolinurie, n'a été trouvée. Ces résultats sont en bon accord avec ceux de la littérature. Ces derniers tout comme nos travaux démontrent l'intérêt certain du fluor pour le traitement de l'ostéoporose. Si l'association de doses modérées de FNa - de l'ordre de 50 à 60 mg/jour - avec de la vitamine D et du calcium pendant 2 ans au moins, semble actuellement un compromis raisonnable entre les effets bénéfiques sur l'os et le risque d'effets secondaires, les résultats pourraient peut être être améliorés, par l'utilisation de dérivés organofluorés ou d'autres sels fluorés et par l'usage d'autres métabolites de la vitamine D.

Le Président de la Thèse

Professeur G. VIGNON

Le Directeur de l'U.E.R LYON NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Le Président de l'Université

CLAUDE BERNARD I

Professeur D. GERMAIN

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 11 Septembre 1979

B I B L I O G R A P H I E

ADAMS P.H., et JOWSEY J.

Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis and other bone diseases.
Ann. Inter. Med., 1965, 63, 1151-1155

AGATE J.N., BELL G.M., BODDIE G.F. et al.

A study of the hazard to man and animals near fort William,
Scotland, London, H.M.S.O. Med. Res. Council memorandum, 1949, 122.

AHRENS G.

The excretion of fluoride by osteoporotic patients under sodium
fluoride therapy.

Fluoride in medicine, Bern, H. Hubert publ., 1970, p. 175

ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C., and FORBES A.P.

Effect of sodium calcium balances of patients with idiopathic
osteoporosis.

Proceedings of eight conference on metaboling aspects of convalescence
including bone and wound health.

New York, 1945, p. 20.

AZAR H.A., NUCHO C.K., BAYYUK S.I. and BAYYUK W.B.

Skeletal sclerosis due to chronic fluoride intoxication :
cases from endemic area of fluorosis in the region of the Persian Gulf.
Ann. Inter. Med., 1961, 55, 193-200.

BANG S.

Biophysical study of compact bone tissue in endemic fluorosis.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone"

Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 77.

BANG S.

Effect of fluoride on the chemical composition of inorganic bone substance.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone"

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 56.

BANG S., BAUD C.A., BOIVIN G., DEMEURISSE C., GOSSI M.,

TOCHON-DANGUY H.J., VERY J.M.

Morphometric and biophysical study of bone tissue in industrial fluorosis.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 168.

BARTOLUCCI A.

Casi interessanti di osteite malacica nei bovini.

Med. Zooiatro 23, 194-197 (1912).

BASSET C.A.L.

Biologie significance of piezoelectrivity.

Calc. Tiss. Res. 1968, 1 : 252.

BAUD C.A.

Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte.
Clin. Orthop. 1968, 56, 227-236.

BAUD C.A. and ALAMI A.H.

Endemic fluorosis in morocco (darmous)
Microradiographic study of human bone and teeth lesions
Fluoride in medicine, Bern, H. Hubert publ. 1970

BAUD C.A., BANG S.

Biophysical study of the bone tissue of fluoride treated mice.
H. Dent. Res., 1973, 52, 589.

BAUD C.A. and BANG S.

Fluoride and bone mineral substance.
Fluoride in Medicine, Bern, H. Hubert publ., 1970, p. 27

BAUD C.A. and BOIVIN G.

Modifications of the perilacunar walls resulting from the effect of
fluoride on osteocytic activity.
Metab. Bone Dis. and Rel. Res., 1978, 1, 49-54.

BAUD C.A., LAGIER R., BANG S., BOIVIN B., GOSSI M., TOCHON-DANGUY H.J.
Treatment of osteoporosis with NaF, calcium or/and phosphorus, and
vitamin D : histological, morphological and biophysical study of the
bone tissue.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 290.

BAUD C.A., MOGHISSI-BUCHS M.

Données radiocristallographiques sur les changements de cristallinité
en rapport avec le taux de fluor incorporé in vivo dans la substance
minérale osseuse.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1965, 260, 1793-1794.

BAUD C.A., MOGHISSI-BUCHS M.

Etude par diffraction des rayons X de la substance minérale de l'os
et de l'émail dentaire fluorés in vivo.
In : "Tooth Enamel", Stack M.V. Fearnhead R.W. etd., Wright,
Bristol 1965, 32-35.

BAUD C.A., POUEZAT J.A.

Morphological and crystallographic analysis of bone mineral.
In : "Calcium metabolism, bone and metabolic bone diseases".
Proc. 10th Europ Symp. Calcif. Tiss. Hamburg 1973.
Ed. by F. Kuhlencordt and H.P. Kruse, Berlin, 1975, p. 3

BAUD C.A., POUEZAT J.A., TOCHON-DANGUY H.J.

Quantitative analysis of amorphous and crystalline bone tissue mineral in women with osteoporosis.

Proc. XIth Europ. Symp. Calcified Tissues, Elsinore 1975.

Eds. SP Nielsen and E. Hjorting-Hansen. Calcif. Tiss. Res. 1976,21,suppl.452.

BAUD C.A., SLATKINE S.

Données radiocristallographiques sur l'incorporation du fluor dans la substance minérale osseuse in vivo.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1962, 255, 1801-1802.

BAUD C.A., SLATKINE S.

Fluoride metabolism and bone mineral substance.

In : "Calcified Tissues. Proc. 2nd Europ. Symp. Wégimont, 1964,

Ed. By L.J. Richelle and M.J. Dallemagne, 1965, p. 89

BAYLINK D.T., BERNSTEIN O.S.

The effect of fluoride therapy on metabolic bone disease : a histologic study.

Clin. Orthop., 1967, 55, 51.

BAYLINK D., WERGEDAL J., STAUFFER M. et al.

Effects of fluoride on bone formation, mineralization and resorption in the rat.

Fluoride in Medicine, Bern, H. HUBERT publ. 1970, p. 37

BEARY D.F.

The effects of fluoride and low calcium on the physical properties of the rat femur.

Anat. Rec., 1969, 164, 306.

BECK J.S., NORDIN B.E.C.

Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy.

J. Path. Bart., 1960, 80, 391-399.

BECKER R.

Pharmacocinetic studies of a new sustained release NaF formulation.

Symposium CEMO. Fluoride and Bone Genève,

Ed. Medicine et Hygiène, 1978, p. 298

BEICKERT A.

Die behandlung der glukokorticoïd osteoporose mit natrium fluorid.

Dtsch. Gessundh. Wes., 1971, 26, 2398-2402.

BELANGER L.F., VISKE W.J., LOTZ W.E. and COMAR C.L.

Rachitominetic effects of fluoride feeding on the skeletal tissues of growing prigs.

Am. J. Pathol., 1958, 34, 25.

BELL MC., LARGENT E.J., LUDWIG T.G., MULHER T.C. and STOOKEY G.K.
 Monograph fluorides in human health, chapter 2, supply of fluoride to man.
 WHO, Geneva, 1970.

BERNSTEIN D.S., COHEN P.
 Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis.
 J. Clin. Endocr., 1967, 27, 197-210.

BERNSTEIN D.S., GURI Ch., COHEN P., COLLINS J.T. & TAMRAKOPOULOS S.
 The use of sodium fluoride in metabolic bone disease.
 J. Clin. invest., 1963, 42, 916.

BERNSTEIN D.S., SADOWSKY N., HEGSIED D.M., GURI D., STARE F.J.
 Prevalence of osteoporosis in high and low fluoride areas in north dakota.
 JAMA, 1966, 198, 499.

BERRY R.J.
 Effects of fluoride on cells and tissues in culture.
 Fluoride Quart. Rep., 1969, 2, 157.

BERRY W.F.C.
 Med. Offr. 1962, 108, 204-205.

BHUSSRY B.R., DEMOLE, HODGE H.C., JOLLY S.S., SINGH S.S., TAVES D.R.
 Toxic effects of larger doses of fluoride.
 Fluorides and human health, VHO, Geneva 1970, 225-272.

BINSWANGER U.
 Fluoride in kidney disease : current knowledge.
 Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
 Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 106.

BIOLLAZ J., DIEZI J., ARSLAN Y., BINSWANGER U., PETERS G.
 The urinary clearance of fluoride in rats with reduced renal mass.
 Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
 Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 110

BLACK M.M., KLEINER I.S. and BOLKER H.
 The toxicity of sodium fluoride in man.
 J. Med. 1949, 49, 1187-1188.

BOBEK S., S. KAHL and EWY L.
 Effect of long term fluoride administration on thyroid hormones level
 blood in rats.
 Experimentalis., 1976, 10, 289-295.

BODDIE G.F.

Fluorine alleviators. II. Trials involving rats.
Vet. Record., 1957, 69, 483.

BOILLAT M.A.

Industrial fluorosis : correlation and tentative conclusions.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 180

BOILLAT M.A., BAUD C.A., LAGIER R., DONATH A., DETTWILER W., COURVOISIER B.
Fluorose industrielle.
Schweiz. Med. Wschr., 1976, 106, 1842.

BOILLAT M.A., GARCIA J., DETTWILER W., BURKHARDT P., COURVOISIER B.
Clinical aspects of industrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 155.

BOITEAU M.L., PROST A., ROSSEL-RENAC F., AUDRAN M., MAMELIN J.P., CARLIER N.
Fluor ionisé dans le plasma et dans les urines de sujets traités par des
médicaments organofluorés prescrits en rhumatologie (Acide niflumique,
acide flufenamique, antrafenine, floctafenine, sulindac).
Rev. Rhum., 1979, 46, 123.

BOIVIN G.

Morphometric analysis of fluorotic bone tissue.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 42

BOIVIN G., BAUD C.A.

Ostéocyte lacunae of fluorotic bone tissue : microradiographic,
ultrastructural and morphometric studies.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 47

BORDIER P., TUN CHOT S.

Quantitative histology of metabolic bone disease.
Clin. Endocrinol. Metabol., 1972, 1, 197-215.

BORDIER P., MATRAIT M., MIRAVET L., HIQCO D.

Mesure histologique de la masse et de la résorption des travées osseuses.
Path. Biol., 1964, 12, 1238-1243.

BOJWORTH E.B., and Mc CAY C.M.

Pathologie studies of rat kidneys absence of effects ascribed to fluoride
following long term ingestion of drinking water containing fluoride.
J. Dent. Res., 1962, 41, 949-960.

BOWEN H.J.M.

Trace elements in biochemistry

Academic Press. London and New-York, 1966, 184.

BOYLE B.F., COURPRON P., MEUNIER P.J.

Amount of bone in osteoporosis and physiological senile osteopenia -
Comparaison of two histomorphometric parametres.

Metab. Bone dis and rel. Res., 1978, 1, 35-38.

BRANDL J., and TAPPEINER M.

Über die ablagerung von fluor verbindungen in organismus nach futterung
mit fluornatrium.

Zeitsch. fur biol., 1891, 28, 518.

BRESSOT C., COURPRON P., EDOUWAD C. et al.

Histomorphometrie des ostéopathies endocriniennes. Monograph of laboratoire
de recherches sur l'histodynamique osseuse.

Lyon, 1976, p. 260.

BUTTNER W. and KARLE E.

Chronic toxicity and retention of fluoride in the unilaterally nephrecto-
mized rat.

Caries Res., 1974, 8, 359-367.

CAMERON J.R. & J. SORENSON

Measurement of bone mineral in vivo.

Science 142, 230-232 (1963).

CARLSON C.

Distribution, migration and binding of whole blood fluoride valuated
with radiofluorine.

Amer. J. Physiol., 1960, 199, 187-189.

CARLSON C.M., ARMSTRONG W.D., and SINGER L.

Distribution and excretion of radiofluoride in the human.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 104, 235.

CARLSON J.R., and SUTTIE J.W.

Effects of sodium fluoride on hela cells.

I . Growth sensitivity and adaptation.

II. Metabolic alterations anocrated with growth inhibition.

Exp. Cell. Res., 1967, 45, 415.

CASS R.M., et al.

Role du fluorure de sodium dans le traitement de l'ostéoporose.

Arch. Intern. Med., 1966, 118, 111.

CASS R.M., CROFT J.D., PERKINS P., WATER HOUSE W., TERRY R.
New bone formation in osteoporosis following treatment with sodium fluoride.
Arch. Intern. Med., 1966, 118, 111-116.

CAUSSE J.R.
NaF and otospongiosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 212.

CHAN M.M., RUCKER R.B., ZEMAN F., and RIGGINS R.S.
Effect of fluoride on bone formation and strength in Japanese quail.
J. Nutr., 1973, 103, 1431.

CHAPMAN S.K., MALAGODI M.M., THOMAS W.C.
Effect of vitamin D in fluoride treated rats.
Clin. Orthop., 1978, 130, 289-296.

CHASE L.R., FEDAK S.A., AURBACH C.D.
The effect of parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3' 5'
monophosphate in skeletal tissue in vitro.
R. Biol. Chem., 1970, 245, 1520-1526.

CHEN P.S., SMITH F.A., GARDNER D.E., et al.
Renal clearance of fluoride.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 879.

CHLUD K.
Zur behandlung der osteoporose mit einem protrahiert natrium fluorid
preparat.
Z. Rheumatol., 1977, 36, 126-139.

CHOI J.M., SHEEMAN F.R.
Multiple myeloma : roetgen diagnosis of acute fluoride effect.
Geriatrics., 1968, 23, 137.

CHUTTANI P.N., WAHI P.L., SINGH S.
Neurological complications of skeletal fluorosis.
J. Indian Med. Ass., 1962, 39, 61.

COHEN P., and GARDNER F.M.
Induction of subacute skeletal fuorosis in a case of multiple myeloma.
N. Engl. J. Med., 1964, 271, 1129.

COHEN P., and GARDNER F.M.
Induction of skeletal fluorosis in two common demineralizing disorders.
JAMA, 1966, 195, 11, 962.

COHEN S.M., DOMBROWSKY C.S., HAUSERW, KLOPPER J., ATKINS H.C.
Effects of fluoride on calcium metabolism in osteoporosis.
Am. J. Clin. Nutr., 1971, 24, 20-26

COHEN P., NICHOLS C.L., BANKKS H.H.
Fluoride treatment of bone rarefication in multiple myeloma an osteoporosis
Clin. Orthop., 1969, 64, 221-249

COHEN H.B., RUBINI M.E.
The treatment of osteoporosis with sodium fluoride.
Clin. Orthop. 1965, 40, 147-152

COLLINGS G.H., FLEMING R.B.L., and MAY R.
Absorption and excretion of inhaled fluorides.
A.M.A. Arch. Ind. Hyg. and Occupational Med., 1951, 4, 585.

COOK H.A.
Fluoride and tea.
Lancet., 1969, 329

COOK H.A.
Mortality and natural fluoride content of drinking water
Lancet., 1974, 2, 1275.

CORDY P.E.
Bone disease in hemodialysis patients with particular reference to the
affect of fluoride.
Can. Med. Ass. J., 1974, 110, 1349-1353.

COURPRON P.
Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.
Thèse - Université de Lyon, 1972.

COURPRON P., MEUNIER P., BRESSOT C., and GIROUX J.M.
Amount of bone in iliac crest biopsy. Signifiante of the trabecular bone
volume 1976. Paris, Armour, 1977, p. 39.

COURPRON P., MEUNIER P., VIGNON G., EDOUARD C., BERNARD J., THOMAS J.D.
Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.
Lyon, Med. 1971, 226, 755-766.

COUTELIER L., NOEL H., MALDAGUE
Bone remodeling alterations induced by fluor poisoning in the bovine.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 189.

CRAWFORD M.D.

Fluoride water hardness and endemic goitre.
Lancet, 1972, 1293.

CREMER H.D. and BUTTNER W.

Monograph. Fluorides in human health chapter 3, absorption of fluorides.
WHO, Geneva, 1970.

CHRISTIANA M. and GAUTIER R.

Intoxication chronique d'origine alimentaire par le fluor.
Comp. Rend. Soc. Biol., 1925, 92, 139

CURATI W.L., JEANNET C., BEYELER S., COURVOISIER B.

Osteoporosis : radiological follow-up.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 286.

CZERWINSKI E., LANKOSZ W.

Industrial and endemic skeletal fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 145.

DALEY R., ANDERSON L.S. and RIGGINS R.S.

The effects of sodium fluoride on osteoporotic rats (abstract).
J. Bone Jt Surg., 1967, 49 A, 796.

DAMBACHER M.A., HAAS H.G.

Grundlagen der osteoporose behandlung mit fluorid.
Dtsch. Med. Wschr., 1976, 101, 502.

DAMBACHER M.A., HAAS H.G.

Therapie der osteoporose mit fluorid.
Dtsch. Med. Wschr., 1976, 101, 504.

DAMBACHER M.A., HAAS H.G., LAUFFENBURGER TH., OLAH A.P.

Die medikamentöse therapie der osteoporose.
Ther Umsch., 1977, 34 (9), 655-662.

DAMBACHER M.A., LAUFFENBURGER TH., LAMMBLE, HAAS H.G.

Long term effects of sodium fluoride in osteoporosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 238.

DAY T.K. and POWELL-JACKSON P.R.

Fluoride, water hardness, and endemic goitre.
Lancet, 1972, 1135.

DEMOLE V., VONFELLEMBERG T., HELD A.J., and SCHMID H.
 Fluor, carie dentaire et thyroïde.
 Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 1951, 7, 440

DERRYBERRY O.M., BARTHOLOMEW M.D., FLEMING R.B.L.
 Fluoride exposure and worker health.
 Archives of environmental health., 1963, 6, 503-511.

DINMAN B.D., BACKENSTOSE D.L., CARTER R.P., BONNEY T.B., COHEN J.M. and
 COLWELL M.O.
 A five year study of fluoride absorption and excretion. § r.3.
 J. Occup. Med., 1976, 18, 17-20.

DINMAN B.D., BOVARD W.T., BONNEY T.B., COHEN J.M., and COLWELL M.O.
 Absorption and excretion of fluoride immediately after exposure.
 J. Occup. Med., 1976, 18, 1-13.

DOLL R., KINLEN L.
 Fluoridation of water and cancer mortality in the U.S.A.
 Lancet., 1977, 1, 1300-1302.

DUFFEY P.H., TRETBAR H.C., and JARKOWSKI T.C.
 Giant cells in bone marrows of patients on high dose fluoride treatment.
 Ann. Intern. Med., 1971, 75, 745-747.

DULL T.A., HENNMAN P.H.
 Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone.
 N. Engl. J. Med., 1963, 268, 132-134.

DWORKIN H.J., MOON N.F., LESSARD R.J., LAFLEUR P.
 A study of the metabolism of fluorine 18 in dogs and its suitability for
 bone scanning.
 J. Nuclear Med., 1966, 7, 510-520.

EANES E.D., ZIPKIN J., HARPER R.A. and POSNER A.S.
 Small - angle X ray diffraction analysis of the effects of fluoride on
 human bone apatite.
 Arch. Oral Biol., 1965, 10, p. 161.

EAST B.R.
 Vitamin D and fluorine - A synergistic relationship.
 Amer. J. Dis. Child., 1942, 64, 867-871

EKSTRAND J.
 A micromethod for the determination of fluoride in blood plasma and saliva.
 Calc. Tiss. Res., 1977, 23, 225-228.

EKSTRAND J.

Relationship between fluoride in the drinking water and the plasma fluoride concentration in man.

Caries Res., 1978, 12, 123-127.

EKSTRAND J., ALVAN G., BOREUS L.O. and NORLIN A.

Pharmacokinetic of fluoride in man after single and multiple oral doses.

Europ. J. Clin. Pharmacol., 1977, 12, 311-317.

EKSTRAND J., EHRNEBO M., and BOREUS L.O.

Determination of fluoride bioavailability in man following intravenous and oral administration : the importance of renal clearance and urinary flow.

Clin. Pharmacol. Ther., 1977.

EKSTRAND J., ERICSSON Y. and ROSSELL J.

Absence of protein bound fluoride from human blood plasma.

Arch. Oral Biol., 1977, 22, 229.

EPKER B.W.

A quantitative histologie study of the effects of fluoride on resorption and formation in animal and human bone.

Clin. Orthop. and Rel. Res., 1966, 49, 77-87.

ERICSSON Y.

Absorption and utilization in the rat of calcium and fluoride from compatible compounds.

Calc. Tiss. Res., 1972, 9, 39.

ERICSSON Y.

Compatible calcium and fluorine compounds for the therapy and prevention of osteoporosis.

Calc. Tiss. Res., 1970, 4 (suppl.), 129.

ERICSSON Y.

Monofluorophosphate and calcium complexes in the treatment of osteoporosis. Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 301.

ERICSSON Y.

Parallels between general and alveolar osteopenia induced or prevented in rats.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 125.

ERICSSON Y.

Skeletal uptake of simultaneous ingested fluoride and calcium in the rat.
Calc. Tiss. Res., 1969, 3, 340.

ERICSSON Y., GYDELL K. and HAMMARSKIOLD Th.

Blood plasma fluoride : an indicator of skeletal fluoride content.
J. Internat. Res. Communic. 1973, 1, 33

ERICSSON Y., and ULLBERG S.

Autoradiographie investigations of the distribution of F18 in mice and rats.
Acta Odontol. Scand., 1958, 16, 363.

ERICSSON Y., SANNESSOW G., ULLBERG S.

Absorption and metabolism of the PO_3F ion in the animal body studies with
F18 P32 labelled sodium monofluorophosphate.
Arch. Oral. Biol., 1961, 4, 160.

ERICKSON J.D.

Mortality in selected cities with fluoridated and non fluoridated water
supplies.
N. Engl. J. Med., 1978, 298, 20, 1112.

EVANS F.G., WOOD J.L.

Mechanical properties and density of bone in a cas of severe endemic
fluorosis.
Acta Orthop. Scand., 1976, 47, 489-495.

FACCINI J.M.

Fluoride and bone
Calc. Tiss. Res., 1969, 3, 1-16.

FACCINI J.M.

Fluoride induced hyperplasia of the parathyroid glands.
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 241.

FACCINI J.M.

Inhibition of bone resorption in the rabbit by fluoride.
Nature (London), 1967, 214, 1269.

FACCINI J.M., TEOTTA S.P.S.

Histopathological assessment of endemic skeletal fluorosis.
Calc. Tiss. Res., 1974, 16, 45.57.

Fluoridation Census 1975, BETHESDA, MARYLAND

National Institudes of health., 1977.

FORETTE B.

Traitement de l'ostéoporose par le fluorure de sodium.
Presse Med., 1970, 78, 36, 1586.

FRANKE P.

Histological changes in human fluorosis experimental animal fluorosis
and osteoporosis after NaF therapy - IV th annual conference of international society for fluoride research, the Hague, Holland.
Fluoride, 1971, 5, 182-198.

FRANKE J.

Our experience in the treatment of osteoporosis with relatively low sodium
fluoride doses.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 256.

FRANKE J.

Histological changes of human fluorosis, experimental fluorosis in animals
and osteoporosis following sodium fluoride therapy.
Fluoride 5, 182-198 (1972).

FRANKE J.

Die Knochenfluorose.
Therapiewoche 23, 3954-3957 (1973).

FRANKE J., and AUERMANN E.

Die bedenkung der beekerskamppuntttron mit histologischer und midroanaly-
tischer untersuchung der gewonnenen tinochen materials bei der diagnokik
der fluorose.
Int. Arch. Arbeistsmed., 1972a, 29, 85-94.

FRANKE J., DRESE G., GRAU P.

Klinische gerichtsmedizinische und physikalische untersuchungen cines
falles von schwerer fluorose.
Kriminalistik u. forens. Wiss., 1972 b, 7, 107-122.

FRANKE J., LAML R., FENGLER F., HEMPEL H.D.

Neurologische symptomatik bei fluorose.
Dtsch. Gesundh. Wes., 1972 d, 28, 120-124.

FRANKE J., MATTNER H.R., REMPEL H., HEINRICHS H.P.

Die natrium fluoridbehandlung der osteoporose.
St. Gesundh wesen., 1974 b, 29, 211-217.

FRANKE J., RATH F., RUNGE H., FENGLER F., AUERMANN E., and LENART G.

Industrial fluorosis.
Fluoride, 1975, 8, 61-83.

FRANKE J., REMPEL H., FRANKE J.
Three years experience with sodium fluoride therapy of osteoporosis.
Acta Orthop. Scand., 1974, 45, 1-20.

FRANKE J., REMPEL H., HEINRICHTS H.P.
Die natriumfluoridbehandlung der osteoporose..
Therapiewoche, 1973, 23, 3987-3991

FRANKE J., RUNGE H., FENGLER F.
Endemic and instrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 129

FRANKE J., RUNGE H., FENGLER F., REMPEL H.
Ergänzung zum thema fluorose.
Z. Othop., 1973, 111, 221.

FRANKE J., RUNGE H., GRAU P., FENGLER F., WANKA A., REMPEL H.
Physical properties of fluorosis bone.
Acta orthop. scand., 1976, 47, 20-27.

FREITAG V., OELSCHLAGER W., LOEFFLER K.
Fluoride content and microradiographic findings in skeletal fluorosis.
Fluoride, 1970, 3, 167-174.

FRITZ H.
Besonderheiten des verlaufes der knochen fluorose.
Radiol. diagn., 1964, 5, 393-403.

FRITZ H.
Röntgenologische und pathologisch-anatomische betrachtungen zum fluorose
problem.
Med. Hab. Schrift. Dresden., 1958.

FROST H.M.
Tetracycline based histological analysis of bone remodeling.
Calc. Tiss. Res., 1969, 3, 211-237.

FUCHS E., DORN D., FUCHS C.A. et al.
Fluoride determination in plasma by ion solutive electrode : A simplified
method for the clinical laboratory.
Clin. Chim. Acta. 1975, 60, 157.

GASSER A.B., BEYELER S., COURVOISIER B., FISCHER J., BURCKHARDT P.
Treatment of osteoporosis with sodium fluoride in combination with calcium
and/or phosphate and vitamin D. Clinical aspects.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 277.

GASTER D., HAVIVI E., and GUGGENHEIM K.
Interrelations of calcium, fluorine and vitamin D in bone metabolism.
J. Nut., 1967, 21, 413.

GEALLS M.G., BEILIN L.T.
Sodium fluoride and optic neuritis.
Brit. Med. J., 1964, 2, 355.

GEDALIA I., and BINDERMAN J.
The effect of fluoride on hypervitaminosis D in rats.
J. Dent. Res., 1966, 45, 825-829.

GEDALIA I., HODGE M.C., ANAISE J. et al.
The effect of sodium monofluorophosphate and sodium fluoride on bone immobilization in rats.
Calc. Tiss. Res., 1970, 5, 146.

GEDALIA I., MENCZEL J., ANTEBI S., ZUCKERMANN H., PINCHEVSKI
Calcium and phosphorus content of ash of bones and teeth of human fetuses in relation to fluoride content of drinking water.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1965, 119, 694-697.

GEDALIA I., PITAR A., and RODAN A.
The effects of desalination on the fluoride content of the incisor and femur of the rat.
J. Dent. Res., 1965, 44, 968-972.

GEDALIA I., SCHWARTZ A., SELA T. and GAZENFIELD E.
Effects of fluoride intake on disuse atrophy of bone in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1966, 122, 3, 657-660.

GEDALIA I., ZIPKIN I.
The role of fluoride in bone structure.
Isr. J. of Med. Sc. Jeruzalen., 1973, 72, 87824.

GEEVER E.F., LEONE N.C., GEISER P., and LIEBERMAN J.
Pathological studies in man after prolonged ingestion of fluoride in drinking water. I - Necropsy findings in a community with a water level of 2.5 ppm.
J. Amer. Dent. Assoc., 1958, 56, 449-507.

GOSSI M.
Effects of fluoride on the degree of mineralisation of the bone tissue of male and female mice.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 62

GOTLIB E.V., SIMANINA P.G., MILLER S.V. et al.
Occupational pathology in workers from electrolysis departments
of aluminium plants.
Voprosy gigieny : profiessyonalnoy patologii y tsvietnoy i ckernoy metal-
lurgii, sverdlovsk., 1971, 33-37.

GRIFFITHS J.J., HUBT R.D., ZIMMERMAN R.E., FINBERG H., CUTTINO J.
The role of calcium and fluoride in osteoporosis in rhesus monkeys.
Investigate radiology, 1975, 10, 3, 263-268.

GRON P., Mc CANN H.G., and BERNSTEIN D.S.
Effect of fluoride on human osteoporose bone mineral
J. Bone Jt Surg., 1966, 48 A, 892.

GUIDERI R., CESARI L., BORGHESI R., MEDAGLINI E.
Comportamento della calcemia, fosforemia, calciuria, fosfaturia e fosfatasi
alcalina in soggetti normali trattati con fluoruro di sodio (NaF)
Bollettino della societa'Italiana di biologia sperimentale., 1966, XLII,22,1612

GUY W.S. and TAVES D.R.
Relation between F in drinking water and human plasma.
51 st. Gen. IADR. Meet., 1973, Abstract n° 718.

HAAS H.G., LAUFFENBURGER Th., GUNCAGA J., LENTNER Ch., OLAH A.J.,
DAMBACHER M.A.
Bone turnover in osteoporosis, studied with sodium fluoride.
Europ. J. Clin. Invest., 1973, 3, 235.

HADDAD J.G., COURANZ S., AVIOLT I.V.
Nondialysable urinary hydroxyproline as an index of bone collagen formation.
J. Clin. Endocrinol., 1970, 30, 282-287.

HAGAN J.L., PASTER NACK M., SCHOLZ G.C.
Waterbone fluorides and mortality.
Public Health Resp., 1954, 450-454

HANHIJÄRIVI H.
Comparison of free ionized fluoride concentrations in plasma and renal
clearance in patients of artificially fluoridated and non fluoridated
drinking water areas.
Proc. Finn. Dent. Soc., 1974, 10 (suppl. 3), 1-67.

HANSON T., ROSS B.
Effect of combined therapy with sodium fluoride, calcium and vitamine D
on the lumbar spine in osteoporosis.
Am. J. Roentgenol. and rad. Thérapy., 1976, 6, 1294.

HAUCK H.M., STEENBOCK H., PARSOWS H.J.

The effect of the level of calcium intake on the calcification of bones and teeth during fluorine toxicosis.

Amer. J. Physiol., 1933, 103, 489.

HAUSWALDT Ch., FUCHS Ch., HESCH R.D., KOBBERLING J., and UNGER R.O.

Histoporphometric study of pelvic crest biopsies during long term fluoride treatment of osteoporosis.

Dent. Med. Wochenschr., 1977, 102, 1177-1180.

HENRIKSON P.A., LUTWAK L., KROOK L. et al.

Fluoride and nutritional osteoporosis : physicochemical data on bones from an experimental study in dogs.

J. Nutr., 1970, 100, 631.

HENSCHLER D., BUTTNER W., PATZ J.

Absorption, distribution in body fluids and bioavailability of fluoride. In calcium metabolism, bone and metabolic bone diseases.

Eds kuhlencordt F and kruse H.P., Berlin, 1975, p. 151.

HERBERT J.J., VIARD J.L.

A propos des ostéoporoses fluorées.

Rhumatologie, 1966, 18, 225-229.

HINE G.J., BROWNELL G.L.

Ed. radiation dosimetry,

New-York, Academic Press, 1956.

HODGE H.C.

Mineral metabolism.

Academic Press New-York, London, 1964, 2 A, 573.

HODGE H.C., ROCHESTER N.Y.

Metabolism of fluorides.

J. Amer. Med. Assn., 1961, 177, 313-321.

HODGE H.C., SMITH F.

Fluorides and man.

Annu. Rev. Pharmacol., 1968, 8, 395.

HODGE H.C. and SMITH F.A.

Fluorides in metallic contaminants and human health, D.H.K.

Lec. Ed. Academic Press. 1972.

HODGE A.C. and SMITH F.A.

Occupational fluoride exposure.

J. Occup. Med., 1977, 19, 12-39.

HONGSLO J., and TONSON J.

Effect of sodium fluoride on cells in vitro (Abstract).

J. Dent. Res., 1971, 50, 717.

HOOVER R.N., Mc KAY F.W., FRAUMENT J.F.

Fluoridated drinking water and the occurrence of cancer.

J. Nat. Cancer. Invest., 1976, 57, 757.

HUDSON J.R.

Studies on the effects of fluoride on bone résorption.

J. Dent. Res., 1961, 40, 724.

HURNY Th. A.

Fluoride and teeth.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone"

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 119.

HUSDAN H., VOGL R., OREOPOULOS D., GRYFE C., RAPOPORT A.

Serum ionic fluoride : normal range and relationship to age and sex.

Clin. Chem., 1976, 22 (11), 1884-1888.

INKOVAARA J., HEIKINHEIMO R., JARVINEN V., KASURINEN U., HANHIJÄRIVI M.,
IISALO E.

Prophylactic fluoride treatment and aged bone.

Brit. Med. J., 1975, 3, 73-74.

JACKSON D., WEIDMANN S.M.

Fluorine in human bone related to age and the water supply of different regions.

J. Path. Bact., 1958, 76, 451-459.

JAGIELLO G., and LIN J.S.

Sodium fluoride as potential mutagen in mammalian eggs.

Arch. Envir. Health., 1974, 29, 230-235.

JANKAUSKAS J.

Effects of fluoride on the kidney (a review)

Fluoride, 1974, 7, 93-105.

JAWORSKI Z.F.G.

Parameters and indices of bone resorption. Bone histomorphometry.

Paris, Armour, 1977, 193-235.

JENKINS G.N.

The physiology of fluoride.

Int. Dent. J., 1962, 12, 208-226.

JIT I., CHAWLA L.S., CHUTTANI P.N.

Histological structure of human fluorotic bones.

J. Bone Jt Surg., 1970, 52-B, 366-270.

JOHNSON L.C.

Histogenesis and mechanisms in the development of osteofluorosis.

Fluorine chemistry.

Ed. Simons J.H. Academic Press. New-York, 1965, vol IV, p. 424.

JOLLY S.S.

Hydric fluorosis in Punjab (India).

Fluoride in Medicine, TL Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, 106-121.

JOVANOVITS J.

Beitrag zur experimentallen fluorosteopathie.

Archiv. Geweberpath. Geweberhygiene, 1944, 12, 233.

JOWSEY J.

Fluoride treatment in the prevention of osteoporosis (abstract)

Fluoride quart Rep., 1969, 2, 125.

JOWSEY J., KELLY P.J.

Effect of fluoride treatment in a patient with osteoporosis.

Mayo Clin. Proc., 1968, 43, 435-443.

JOWSEY J., RIGGS B.L. and KELLY P.J.

New concept in the treatment of osteoporosis.

Postgrad. Med., 1972, 52, 62.

JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L.

Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamine D, and calcium in osteoporosis.

Am. J. Med., 1972, 53, 43.

JOWSEY J., SCHENK R.K., REUTTER F.W.

Some results of the effect of fluoride on bone tissue in osteoporosis.

J. Clin. Endocr., 1968, 28, 869-874.

KALTREIDER N.L., ELDER M.J., CRALLEY L.V. and COLWELL M.O.

Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure.

J. Occup. Med., 1972, 14, 531-541.

KINLEN L.

Cancer incidence in relation to fluoride level in water supplies.

Brit. Dental. J., 1975, 138, 221.

KLEM L., DTLERRY P.W., PEARSON O.H.

Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover.

Metabolism., 1964, 13, 272-284.

KNAUS R.M. et al.

Fluoride distribution in rats during and after continuous infusion of NaF₁₈

Toxicol. Appl. Pharmacol., 1976, 38, 335.

KORNS R.F.

Relationship of water fluoridation to bone density in two N.Y. towns.

Public. Health. Rep., 1969, 84, 815.

KRAMER H.P., KROWER R.C., BALLINGER D.G.

Problems in estimating fluoride in water.

J. Amer. water. Works Assoc., 1956, 48, 573-578.

KRANE S.M., MUNOZ A.J., HARRIS F.D.

Urinary polypeptides related to collagen synthesis.

J. Clin. Invest., 1970, 49, 716-729.

KROKOWSKI E.

Langzeitbeobachtung nach natriumfluorid. Behandlung der osteoporose.

Munch. Med. Wochenschr., 1974, 116 (42), 1845-1848.

KRUSE H.P., KUHLENCORDT F., RINGE J.D.

Ergebnisse einer langzeittherapie der primären osteoporose mit natriumfluorid.

Dtsch. Med. Wschr., 1978, 103, 248-252.

KUHLENCORDT P., KRUSE H.P., ECKERMEIER L., LOZANO-TONKIN C.

The histological evaluation of bone in fluoride treated osteoporosis.

Fluoride in medicine, Bern, H. Huber Publ., 1970, p. 169.

KUHLENCORDT F., KRUSE H.P., LOZANO-TONKIN C., ECKERMEIER L.

Therapie der osteoporose mit natriumfluorid.

Dtsch. Med. Wschr., 1969, 94, 1730, 1734.

KUO H.C., and WUTHIER R.E.

An investigation of fluoride protection against dietary induced osteoporosis in the rat.

Clin. Orthop., 1975, 110, 324.

LAGIER R.

Effects of fluorine on bone morphology.

Fluoride in medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern., 1970, 169-174.

LAGIER R.

Pathology of skeletal industrial fluorosis.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 163.

LARGENT E.J.

Fluorosis. The health aspects of fluorine compounds.

Colombus, Ohio State University Press, 1961.

LARGENT E.J.

The metabolism of fluoride in human.

Arch. Industr. Health, 1960, 21, 318-323.

LARGENT E.J.

Rates of elimination of fluoride stored in the tissues of man.

Ama. Arch. Industr. Hyg., 1952, 6, 37-42.

LARGENT E.J., HEYROTH F.F.

The absorption and excretion of fluorides further observations of metabolism of fluorides at high levels of intake.

J. Indust. Hyg. Toxicol., 1949, 31, 134.

LATHAM M.C. and GRECH P.

The effects of excessive fluoride intake.

Am. J. Public Health., 1967, 57, 651.

LAU CC., BAYLINK D.J.

Stimulation of bone formation and bone resorption by fluoride in thyroparathyroidectomised rats.

J. Dent. Res., 1977, 59.

LAWRENZ M., MITCHELL H.

Effect of dietary calcium and phosphorous on assimilation of dietary fluorine.

J. Nutr. 1941, 19, 531.

J. Nutr. 1941, 22, 91.

LEONARD A., DEKNUDT G.H., DECAT G., and LEONARD E.D.

Cytogenetic investigations on leucocytes of cattle intoxicated with fluoride
Toxicology, 1977, 7, 239-242.

LEONE N.C., SHIMKIN, ARNOLD F.A., STEVENSON C.A., ZIMMERMANN F.R.,

GEISER P.B., and LICHERMAN T.E.

Medical aspects of excessive fluoride in a water supply (A 10 year study)

Monograph fluoride, as a public health measure.

J.H. SHAW, Editor. Washington, Amer. Assoc. Adv. Sci., 1954.

LEONE N.C., STEVENSON C.A., BESSE B., HAWES L.E., DAWBER Th. R.
A radiological investigation of 546 human residents of an area in which the drinking water contained only a minute trace of fluoride.
Arch. Indus. Heth., 1960, 21, 326-327.

LEONE N.C., STEVENSON C.A., HILBISH J.F. et al.
A roentgenologie study of a human population exposed to high fluoride domestic water.
Amer. J. Roentgenol., 1955, 74, 874.

LEVY B.M., DRENZEN S., BERNICK S., HAMPTON Jr Jt.
Studies on the biology of the periodontium of marmosets : IX effects of parathyroid hormone on the alveolar bone of marmosets pretreated with fluoritaded and non fluoritaded drinking water.
J. Dent. Res., 1970, 49, 816.

LIKINS R.C., PAKIS G. and Mc CLURE F.J.
Effects of fluoride and tetracycline on alveolar bone resorption in rats.
J. Dent. Res. 1963, 42, 1532.

LIKINS R.C., POSNER A.S., and PAKIS G.
Effect of fluoride on crystal texture and radiocalcium uptake of rat bone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 511-513.

LIM J.V.J., JENSEN G.K., and KING O.H.
Some toxicological aspects of stannous fluoride ingestion as a clear, precipitate free solution compared to sodium fluoride.
J. Dent. Res., 1975, 54, 615-625.

LINDEMANN G.
Experimental chronic fluorosis in young rats receiving supplementary doses of vitamin D.
Acta Odont. Scand., 1965, 23, 575.

LINSMAN J.F., Mc MURRAY C.A.
Fluoride osteosclerosis from drinking water.
Radiology, 1943, 40, 474-484.

LIPS P., COURPRON P., MEUNIER P.J.
Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest.
Calc. Tiss. Internat. (in Press).

LIU C.C., BAYLINK D.J.
Stimulation of bone formation and bone resorption by fluoride in thyro-parathyroidectomized rats.
J. Debt. Res., 1977, 56, 304-311.

LOEVENHART A.S., PEIRLE G.
The inhibiting effect of sodium fluoride on the action of lipase.
J. Biol. Chem., 1966, 2, 387-403.

LUKERT B.P., BOLINGER R.E., MEEK J.C.

Acute effect of fluoride on 45 calcium dynamics in osteoporosis.

J. Clin. Endocr., 1967, 27, 828-835.

McCANN H.G.

Determination of fluoride in mineralized tissues using the fluoride ion electrode.

Arch. Oral. Biol., 1968, 13, 475-477.

MACHLE W., and LARGENT E.J.

The absorption and excretion of fluoride. II. the metabolism at high levels of intake.

J. Ind. Hyg. Toxicol., 1943, 25, 112.

MACHLE W., SCOTT E.W., LARGENT E.J.

The absorption and excretion of fluorides. I. The normal fluoride balance.

J. Ind. Hyg. Toxicol., 1942, 24, 199.

McLURE F.T., MITCHELL H.H., HAMILTON T.S., WINSER C.A.

Balances of fluorine ingested from various source in food and water by five young men.

J. Ind. Hyg. Toxicol., 1945, 27, 159.

MAILLARD J.M., MAY P., BOILLAT M.A., DETTWILER W.

Quelques aspects de la fluorose industrielle en Suisse.

Arch. Mal. Prof., 1975, 36, 409-420.

MANIGAND G.

L'ostéose fluorée.

Rev. Prat. 1971, 21, 23, p. 3467.

MANZKE E., BAYLINK D.T., VOSE C.P.

Bone density non dialyzable urinary hydroxyproline, serum 25-hydroxy vitamin D and serum parathyroid hormone during fluoride therapy.

Acta Endocrinol., 1978, suppl. 285, 87, 51.

MANZKE E., RAWLEY R., VOSE G., et al.

Effect of fluoride therapy on non dialyzable urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase, parathyroid hormone and 25 OHD₃.

Metabolism, 1977, 26 (9), 1005-1010.

MARGARETDGE K. and FINN S.B.

Effect of fluoride on the activity of vitamine D in rachitic rats.

J. Nut., 1940, 20, 75-84.

MATTNER H.R., FRANCKE J.

Die therapie der osteoporose unter besonderer berücksichtigung unserer erfahrungen mit der fluorid bchandlung.

Wiss. Z. Ernst. Moritz. Arndt. Univ. Greifswald. Math. Naturwiss.

Reihe, 1971, 20, 261-265.

MAZZE R.I., COUSINS M.I., KOSEK J.C.

Dose related methoxyflurane nephrotoxicity in rats : a biochemical and pathologic correlation.

Anesthesiology, 1972, 36, 571-587.

MEFFERT O.

The influence of sodium fluoride on bone growth.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 27

MENCZEL J., POSNER A.S., SCHAEER H., PAKIS G., LIKINS R.C.

Comparative fixation of Sr 89 and Ca 45 by calcified tissues as related to fluoride induced changes in cristallinity.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 110, 609-613.

MERZ W.A., SCHENK R.V.

A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone.

Acta Anat., 1970, 76, 1-15.

MERZ W.A., SCHENCK R.K., REUTTER F.W.

Paradoxical effect of vitamine D in fluoride treated senile osteoporosis.

Calc. Tiss. Res., 1970, 4 (suppl.), 49-50.

MESSER H.H., ARMSTRONG W.D., and SINGER L.

Influence of fluoride intake on reproduction in mice.

J. Nutr. 1973, 103, 1319-1326.

MEUNIER P.

La dynamique du remaniement osseux étudiée par lecture quantitative de la biopsie osseuse.

Thésis - Lyon - 1967

MEUNIER P., BRESSOT C., VIGNON E., EDOUARD C., ALEXANDRE C., COURPRON P. LAURENT J.

Radiological and histological evolution of post-menopausal osteoporosis treated with sodium fluoride, vitamin D, calcium. Preliminary results. Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 263.

MEUNIER P.J., COURPRON P., EDOUARD C. et al.

Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data.

Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 2, 239-256.

MEUNIER P.J., COURPRON P., EDOUARD C., ALEXANDRE C., BRESSOT C., LIPS P., BOYCE B.F.

Bone histomorphometry in osteoporotic states.

In osteoporosis II, U.S. Barzel ed., Grunne and stratton.

New-York. In Press.

MEUNIER P., COURPRON P., GIROUX J.M., EDOUARD C., BERNARD J., VIGNON G.
 Bone histomorphometry as applied to research on osteoporosis and to the diagnosis of "hyperosteoidosis states". Proceedings of the XIth European Symposium on calcified Tissues
 S. PORSNIELSEN, E. HJORTING-HANSEN ed, Fald's Forlag, Copenhagen, 1976, 354-360.

MEUNIER P.J., COURPRON P., SMOLLER J.S., BRIANCON D.
 Niflumic acid-induced skeletal fluorosis : Iatrogenic accident or therapeutic perspective for osteoporosis ?
 To be published.

MEUNIER P.J., EDOUARD C., COURPRON P., et al.
 Morphometric analysis of osteoid in iliac trabecular bone.
 Methodology-dynamical significance of the osteoid parameters, vitamine D and problems related to uremic bone disease.
 Berlin, Walter de Gruyter, 1975, 149-155.

MEUNIER P., EDOUARD C., COURPRON P.
 Morphometric analysis of trabecular resorption surfaces in normal iliac bone. In : Proc. of first workshop on bone morphometry. Z.F.G. Jaworski ed. University of Ottawa Press., Ottawa, 1976, 156-160.

MEUNIER P., EDOUARD C., COURPRON P., TOUSSAINT F.
 Morphometric analysis of osteoid in iliac trabecular bone.
 Methodology. Dynamical significance of the osteoid parameters in vitamine D and problems related to uremic bone disease.
 Ed. Norman A.W. et al. W. de Gruyter. Berlin, 1975, 149-155.

MILHAUD G., FONTAINE M.
 Relation entre l'activité des phosphatases alcalines et la concentration en fluor de l'os.
 Revue de Pathologie comparée, 1965, T. 2-6, 769, 361-370.

MILHAUD G., GRAS N.
 Dental lesions caused fluorosis in sheep.
 Symposium CEMO "Fluoride and bone".
 Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 194.

MILICIC M., and JOWSEY J.
 Effect of fluoride on disease osteoporosis in the cat.
 J. Bone Jt Surg., 1968, 50 A, 701.

MINAIRE P., MEUNIER P.J., EDOUARD C. et al.
 Quantitative histological data on disuse osteoporosis. Comparison with biological data.
 Calc. Tiss. Res., 1974, 17, 57-73.

MOHAMED A.H., and CHANDLER M.E.W.
 Fluoride on mitotic chromosomes of mice.
 Fluo. 24, Am. Chem. Soc. Meeting, 1976, 972.

MOLLER P.F., and GUDJONSSON S.V.
Massive fluorosis of bones and ligaments.
Acta Radiol., 1932, 13, 269.

MONTEL G., HEUGHEBAERT J.C.
Influence of fluoride ions on calcium orthophosphates hydrolysis.
Symposium CEMO "fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 82.

MUHLEMANN H.R.
Sur le mécanisme d'action cariostatique du fluor.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 1962, 18, 366-379.

NCI
National Cancer Institute prepares to test fluoride despite conviction
that it is safe in drinking water.
Toxic Mat. New., 1977, 4, 39.

NEER R.M., ZIPKIN J., CARBONE P.P. et al.
Effect of sodium fluoride therapy on calcium metabolism in multiple myeloma.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1059.

NORDIN B.E.C.
International Symposium on osteoporosis 1978, p. 8.

OCKERSE T.
Endemic fluorosis in south africa. Thesis.
University of witwaters and union of south africa government.
Pretoria, 1946.

OLAH A.J., REUTTER F.W., DAMBACHER M.A.
Effects of combined therapy with sodium fluoride and high doses of
vitamin D in osteoporosis. A histomorphometric study in the iliac crest.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 242.

OLAH A.J., REUTTER F.W., SCHENK R.K.
Histological bone change after long term treatment with sodium fluoride.
In calcium metabolism.
In : Bone and Metabolic bone diseases. Ed. Kuhlencordt F. Kruse H.P.
Berlin, 1975, 146-150.

OSWALD N., BINSWANGER U., SEIDENBERG A., GRUBENMANN W., FLUELER U., AMEY B.
Fluoride accumulation in renal failure : relationship to abnormalities
of calcium metabolism.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 115.

PANDIT C.G., RAGHAVACHARI T.N.S., SUBBA RAO D., and KRISMNAMURTI V.
Endemic fluorosis in south india. A study of the factors involved with
production of mottled enamel in children and severe bone manifestations
in adults.

Ind. J. Med. Res., 1940, 28, 533.

PARKINS F.M., TINANOFF N., MOUNTINHO M. et al.
Relationships of human plasma fluoride and bone fluoride to age.
Calc. Tiss. Res. 1974, 16, 335.

PARSONS V., MITCHELL C.F., REEVE J., HESP H.
The use of sodium fluoride vitamine D and calcium supplements in the
treatment of patients with axial osteoporosis.
Calc. Tis. Res., 1977, 22 (suppl.), 236.

PERKINSON J.D., WHITNEY I.B., MONROE R.A., LOTZ W.E., and COMAR C.L.
Metabolism of fluoride 18 in domestic animals.
Amer. J. Physiol. 1955, 182, 383, 389.

PETERS R.A., SHORTMOUSE M.
Fluoride metabolism in plants.
Nature London, 1964, 202, 21.

PETROVIC A., and SHAMBAUGH G.E.
Studies of sodium fluoride effects.
Acta Otolaryngol., 1968, 65, 120

PINET F. & PINET A.
Lésions dentaires et osseuses des fluoroses chroniques endémiques.
Grenoble Méd. Chirurg., 1963, 1, 4, 25-30.

POSNER A.S., EANES E.D., HARPER R.A. and ZIPKIN I.
X-Ray diffraction analysis of the effects of fluoride on human bone apatite
Arch. Oral. Biol., 1963, 8, 549.

PROCKOP D.J., SJOERDSMA A.
Significance of urinary hydroxyproline in man.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 843-849.

PROST A., BOITEAU H.L., GAILLARD F., HAMELIN J.P., CARLIER N.,
and ROSSEL-CENAC F.
Fluoride osteosis after very prolonged treatment (9 and 10 years) with
niflumic acid.
Nouv. Press. Med., 1978, 7, 754-755.

PURVES M.J.
Some effects of administering sodium fluoride to patients with Paget's
disease.
Lancet, 1962, 2, 1188.

RAMBERG C.F. Jr., CHANG I.M., MAYER G.P. et al.

Inhibition of calcium absorption and elevation of calcium removal rate from bone in fluoride treated calves.

J. Nutr., 1970, 100, 981.

RAMSEYER W.F., SMITH C.A.H., Mc CAY C.M.

Effect of sodium fluoride administration on body changes in old rats.

J. Gerontol., 1957, 12-14.

RAVAULT P.P., VIGNON C., ROCHE L., LEJEUNE E., MAITREPIERRE F., & LAMBERT R.
Deux nouvelles observations d'ostéoporose fluorée.

Rev. Rhum. 1960, 5, p. 158

REUTTER F.W., OLAH A.J.

Bone biopsy findings and clinical observations in longterm treatment of osteoporosis with sodium fluoride an vitamin D3.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 249.

REUTTER F.W., OLAH A.J.

Klinische und histologisch morphometrische resultate der fluor behandlung der osteoporose.

Therapiewoche, 1973, 23, 29

REUTTER F.W., SIEBENMANN R.

Die wirkung von natrium fluorid bei metabolischen knochenerkrankungen.

Helv. Med. Acta., 1965, 32, 493-497

REUTTER F.W., SIEBENMANN R., PATAROLA M.

Fluoride in osteoporosis.

Fluoride in Medicine, Bern., H. Huber Publ., 1970, p. 143.

REY P., VOINIER B., BOILLAT M.A.

Selection of relevant variables for the diagnosis of industrial fluorosis.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 176.

RICH C.

Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis.

J. Bone Joint Surg., 1966, 48 A, 1010.

RICH C., ENSINK F.

Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings.

Nature (Lond.), 1961, 191, 184-185.

RICH C., ENSINK J., IVANOVITCH P.

The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone disease.

J. Clin. Invest., 1964, 43, 545-556.

RICH C. and FEIST E.

The action of fluoride on bone. Fluoride in medicine, Bern, H. Hubert Publ., 1970, p. 70

RICH C., and IVANOVITCH P.

Response to sodium fluoride in severe primary osteoporosis. Ann. Intern. Med., 1965, 63, 1069.

RIGGINS R., RUCKER R., CHAN M., SEMAN F., and BELTAN J.

The effect of sodium fluoride on bone strength : An experimental study with clinical implications. J. Bone Jt. Surg., 1975, 57 A, 575.

RIGGINS R., ZEMAN F., and MOOW D.

The effects of sodium fluoride on base breaking strength. Calc. Tiss. Res., 1975, 14, 283-289.

RIGGS B.L. and JOWSEY J.

Drug treatment for osteoporosis : Treatment with fluoride. Seminars in Pharmacology. Edit. S. Wallach., 1972.

RINGE J.D., KRUSE H.P., KUHLENCORDT F.

Long term treatment of primary osteoporosis by sodium fluoride. Symposium CEMO "Fluoride and Bone". Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 228

ROBUTEAU A.

Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général. Thèse Paris, 1967.

ROHOLM K.

Fluor und fluorverbindungen. Handbuch der experimentellen pharmakologie H. Effer ed. Berlin., 1938, Vol. VII, 1-62.

ROHOLM K.

Fluorine intoxication : a clinical hygienic study, with a review of the literature and some experimental investigations. London, Lewis, 1937, p. 364.

ROMANUS B.

Physical properties and chemical content of canine femoral cortical bone in nutritional osteopenia. Its reversibility and the effect of fluoride. Acta Orthop. Scand., 1974, suppl. 155.

RONDIER T., CAYLA J., DESGREZ A.

Acquisitions récentes dans le traitement de l'ostéoporose commune. "R", 1976, VI, 3, 31, 241.

ROSE C.A.

A study of the treatment of osteoporosis with fluoride therapy and high calcium intake.

Proc. Roy. Soc. Med., 1965, 58, 436-440.

ROSE C.A.

A critique of moderne methods of diagnosis and treatment of osteoporosis.

Clin. Orthop., 1967, 55, 1741.

ROSEN D., GEDALIA I., ANAISE F., SIMKIN A. and ARCAN M.

The effect of fluoride alone or fluoride followed by calcium and vitamine D on disuse osteoporosis of the rat tail vertebrae.

Cal. Tiss. Res., 1975, 19, 9-15.

ROSENQUIST J.B.

Effects of supply and withdrawal of fluoride.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1973, 81, 1, 630

ROSENQUIST J.B.

Skeletal fluorosis in immobilized extremities.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1975, 83, A, 678.

ROSENQUIST J.B., SPENGLER DAN M., and MATTSON-STEN M.D.

The reversibility of disease osteoporosis fluoride treatment and bone strength.

Clin. Orthop. and Rel. Res., 1977, 126, 305.

RUNGE M., FRANKE J., GRAU P., FENGLER F., REMPEL H., WANKACH., DROSE G.

Physical properties of the fluorosis bone.

IV th. International osteological symposium, Prague, 1972.

RYCKWAERT A., KUNTZ D., TEYSSÉDOU J.P., TUNCHOT S., BORDIER P., HIOCO D.

Etude histologique de l'os chez des sujets ostéoporotiques en traitement prolongé par le fluorure de sodium.

Rev. Rhum., 1972, 39 (10), 627-634.

SAN FILIPPO F.A., and BATTISTONE G.C.

The fluoride content of a representative diet of the young adult male.

Clin. Chim. Acta., 1971, 31, 453.

SANCHUK W.B. and ARMSTRONG W.D.

Metabolism turnover of fluoride by the skeleton of the rat.

H. Biol. Chem., 1951, 193, 575-585.

SAVILLE P.O.

Treatment of post menopausal osteoporosis.

Med. Treat., 1968, 5, 571-580.

SCHAFER A., ZIEGLER R., MINNE H., DELLING G.
 Combined therapy with NaF, calcium and vitamin D in idiopathic osteoporosis.
 Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
 Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 233.

SCHAEER H., POSNER A.S., SCHRAER R., ZIPKIN I.
 Effect of fluoride on bone "crystallinity" in the growing rat.
 Biochim. Biophys. Acta, 1962, 64, 565-567

SCHENK R.K., MERZ W.A., MULLER J.
 A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone.
 Acta Anat., 1969, 74, 44-53.

SCHENK R.K., MERZ W.A., REUTTER F.W.
 Fluoride in osteoporosis.
 Fluoride in medicine, Bern, H. Huber publ., 1970, p. 153.

SCHLATTER Ch.
 Metabolism and toxicology of fluorides.
 Fluoride and bone.
 Genève Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 1

SCHULZ A., DELLING G.
 Age related changes of new bone formation. Determination of histomorphometric parameters of the ilia crest trabecular bone. Bone morphometry.
 Ottawa University of Ottawa Press., 1976, 189-190.

SCOTT W.P.
 Fluoride therapy for pain in Malignant bone disease.
 Radiology, 1968, 90, 3, 588-590.

SHAMBAUGH G.E. and PETROVIC A.
 Effects of sodium fluoride on bone.
 JAMA, 1968, 204, 969.

SHORTT H.E., McROBERT G.R., BERNHARD T.W. & MANNADI NAYAR A.S.
 Endemic fluorosis in the Madras Presidency.
 Indian J. Med. Res. 25, 553-568 (1937).

SHULZ H.
 Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums
 Arch. für Exper. Pharmak., 1899, 25, 326.

SHUPE J.L.
 Clinical and pathological effects of fluoride toxicity in animals.
 A Ciba foundation symposium. Excerpta Med., 1972, 357-388.

SINGER L., and ARMSTRONG W.D.
Regulation of human plasma fluoride concentration.
J. Appl. Physiol., 1960, 15, 508.

SINGER L., and ARMSTRONG W.D.
Determination of fluoride. Procedure based upon diffusion of hydrogen fluoride
Anal. Biochem., 1965, 10, 495.

SINGER L., ARMSTRONG W.D.
Determination of fluoride in bone with the fluoride electrode.
Analyt. Chem., 1968, 70, 613-614.

SINGER L., ARMSTRONG W.D., ZIPKIN I., FRAZIER P.D.
Chemical composition and structure of fluorotic bone.
Clin. Orthop. 1974, 99, 303-312.

SINGH A., DASS R., HAYREH S.S., JOLLY S.S.
Skeletal changes in endemic fluorosis.
J. Bone JT Surg., 1962, 44B, 805-815.

SINGH A., and JOLLY S.S.
Effect on the skeletal system. Monograph fluorides in human health,
chapter 7, part. 3.
WHO, Geneva, 1970.

SINGH A., JOLLY S.S., BANSAL B.C., MATHUR C.C.
Endemic fluorosis.
Medicine, 1963, 42, 3, 229-246.

SISSONS H.A., HOLLEY K.J., HEIGHWAY J.
Normal bone structure in relation to osteomalacia.
In l'osteomalacie.
Ed. Hioco D. Masson Paris, 1967.

SLATKINE J.
Etude biocristallographique de l'incorporation du fluor dans la substance
minérale osseuse in vivo.
Schweiz. Hschr. Zahnheilk, 1962, 72, 1068.

SMITH M.C., LANTZ E.M.
The effect of the feeding of fluorides upon the chemical composition
of the teeth and bones of albino rats.
J. Biol. Chem., 1933, 101, 677-683.

SMITH R.W., RIZEK J.
Fluorides in man.
Clin. Orthop. 45, 31 - 48 cit. By : Hodge H.C. & SMITH FA (1968)
Ann. Rev. Pharmacol., 1966, 8, 395-408.

SORIANO and MANCHON F.

Radiological aspects of a new type of bone fluorosis, periostitis deformans.
Radiology 1966, 87, 1089.

SPEDER E.

L'ostéopétrose de la fluorose phosphastique de l'Afrique du Nord.
Bull. Mém. Soc. Radiol. méd. France 24, 200-207 (1936).

SPENCER H. et al.

Fluoride metabolism in man.
Amer. J. Med. 1970, 49, 807.

SPENCER H., LEWIN I., OSIS D., SAMACHSOW F.

Studies of fluoride and calcium metabolism in patients with osteoporosis.
Amer. J. Med., 1970, 2, 814-822.

SPENCER H., OSIS D. and WIATROWSKI E.

Retention of fluoride with time in man.
Clin. Chem. 1975, 21, 613.

SRIRANGAREDDY G. and NARASINGA RAO B.S.

Effect of fluoride on skeleton of rats maintained on different levels
of calcium in the diet.
Indian J. Med. Res., 1972, 60, 481.

STETER A., GEDALIA I., SCHWARTZ A., and RODAN A.

Effect of vitamin D2 and fluoride on experimental bone fracture
healing in rats.
J. Dent. Res. 1967, 46, n° 4, 675-680.

STOOKEY G.K. and MUHLER J.C.

Laboratory studies concerning fluoride metabolism using two different
types of fluoride tablets.
J. Dent. Child., 1966, 33, 90

TALMAGE R.V. and DOTY S.B.

The effects of sodium fluoride on savathyroid function in the rat as
studied by peritoneal lavage.
Gen. Comp. Endocr., 1962, 2, 473-479.

TAPPEINER H.

Zur kenntis der wirkung der fluornatriums.
Arch. Fur. Exper. Pharmack., 1889, 25, 203.

TAUSCH G., KLEIN W. and KOCJTS F.

Deir einflub von natrium fluorid anf den DNA. Metabolism wahrend einer
osteoporose therapic.
Z. Rheumatol., 1977, 36, 351-356.

TAVES D.R.

Normal human serum fluoride concentrations.

Nature, 1966, 211, 192.

TAVES D.R.

Evidence that there are two forms of fluoride in human serum.

Nature, 1968, 217, 1050.

TAVES D.R.

New approach to the treatment of bone disease with fluoride.

Fed. Proc. 1970, 29, 1185.

TAVES D.R.

Fluoridation and cancer mortality, origine of human cancer.

Harbor Calcoratory, 1977, 357-366.

TAYLOR A.

Sodium fluoride in the drinking water of mice.

Dent. Digest., 1954, 60, 170-172.

TAYLOR A.

Effet du fluorure de sodium sur la croissance tumorale.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 119, 1, 252-255.

TEMPESTINI A. and PAPPALARDO G.

Aspetti istologici di organi parenchimatosi di ratti sottoposti all'azione cronica di differenti dosi di NaF.

Min. Stom., 1965, 14, 121-126.

TEOTIA S.P.S., TEOTIA M.

Hyperactivity of the parathyroid glands in endemic osteofluorosis.

Fluoride, 1972, 3, 115-125.

TEOTIA S.P.S., TEOTIA M.

Secondary hyperparathyroidism in patients with endemic skeletal fluorosis.

Brit. Med. J., 1973, 1, 63.

TEITLEBAUM S.L., ROSENBERG E.M., RICHARDSON C.A. et al.

Histologic studies of bone from normocalcemic post menopausal osteoporotic patients with increased circulating parathyroid hormone.

J. Clin. Endocrinal. Metab., 1976, 42, 537-543.

THIEBAUD M.

Traitement des ostéopathies atrophiques par le fluorure de sodium.

Schweiz. Med., Wschr., 1970, 100, 214-224.

THIEBAUD M., ZENDER R., COURBOISIER B., BAUD C.A., TACOT C.
The action of fluoride on diffuse bone atrophies.
Fluoride in medicine, Bern, H. HUBER publ. 1970, p. 136.

TOCHON-DANGUY H.J.
Effects of fluorine on the crystallinity index of bone mineral substance.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 73

TOMIC D.
Pharmacologie et toxicologie du fluor.
Farm. Glasn., 1960, 16, 2-20.

UNDERWOOD E.J.
Trace elements in human and animal nutrition.
Academic Press New-York London, 1962.

VAN DER SLUYS VEER J., VAN KESTEREN R.G., BACKER DIRKS O., FLISSEBAALJE T.D.
Serum fluoride concentration on osteoporotic patients during NaF treatment.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 293.

VELU H.
Le darmaus, fluorose spontanée des zones phosphatées.
Ann. Int. Past. d'Algérie, 1932, 10, 41-118.

VERY J.M.
Effects of fluorine on the structure of bone crystalline mineral.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 68.

VIGNON G., ROCHE L., CHASSAGNON C., BOTHIER F. & PANSU D.
L'ostéopétrose fluorée.
Rev. Lyon.Med., 1959, 16, 1053-1064.

VISCHER T.L., BERNHEIM C., GUERDJIKOFF C. & al.
Industrial fluorosis.
Fluoride in Medicine, Bern, H. Huber publ. 1970, p. 96.

VOKROUHLICHA O., HRBA I., HORN V., PACOVSKY V.
Treatment of osteoporosis with large doses of sodium fluoride.
Rev. Cze. Med., 1977, 23, 2, 104-108.

VOSE G.P., KEELE D.K., MILNER A.M., RAWLEY R., ROACH T.L., SPRINKLE E.E.
Effect of sodium fluoride inorganic phosphate and oxymetholone therapeutics
in osteoporosis : a six year progress report.
J. Gerontol., 1978, 33, 204-212.

WAGNER M.J. and MULHER F.C.

The effect of calcium and phosphorus on fluoride absorption.
J. Dent. Res., 1960, 39, 49-52.

WALZER C.

Fluoride and adenyl cyclase activity in bone tissue studied by electron microscopy.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 22

WEATHERELL J.A. and HARGREAVES F.A.

In : Advances in fluorine research and dental caries prevention.
Oxford 1966, Pergamon 4, 181.

WEATHERELL J.A., WEIDMANN S.M.

The skeletal changes of chronic experimental fluorosis.
J. Path. Bact. 1959, 78, 233-241.

WEIDMANN S.M., WEATHERELL J.A.

The uptake and distribution of fluorine in bones.
J. Path. Bact., 1959, 78, 243-255.

WEIDMANN S.M., WEATHERELL J.A.

Effects of fluoride on bone (abstract.)
J. Bone Joint Surg. (Brit.), 1962, 44, 437.

WINDISCHBAUER G.

Fluoride therapy and the parathyroid glands (letter).
Dent. Med. Wschr., 1977, 102, 373.

WHO

Fluorides and human health.
Geneva, 1970.

WOLINSKY I., SIMKINA and GUGGENHEIM K.

Effects of fluoride on metabolism and mechanical properties of rat bone.
Am. J. Physiol., 1972, 223, 46.

WOOTON R.

The single passage extraction of ^{18}F in rabbit bone.
Clin. Sci. and Molec. Med., 1974, 47, 73.

WOOTON R., CRAWLEY J.C.W., REEVE J., VEALL N.

Clinical measurements of bone circulation based on F^{18} kinetics.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 94.

YAHOMOTO K., WERGEDAL J.E., BAYLINK D.J.
Increased bone microhardness in fluoride treated rats.
Calc. Tiss. Res., 1974, 15, 45-54.

YATES C., DOTY S., and TALMAGE R.V.
Effects of sodium fluoride on calcium homeostasis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 1103-1108.

YIAMOUYIANNIS J.A.
Fluoridation and cancer "comments to fluoridation of water and cancer mortality in the U.S.A."
Lancet, 1977, 11, 296.

YIAMOUYIANNIS J.A. and BURKD.
Fluoridation of public water systems and cancer death rates in humans.
Paper presented at the 67th annual meeting, Amer. Soc. Biol. Chemists.,
Fed. Amer. Soc. Exp. Biol., 1976.

YIAMOUYIANNIS J.A. and BURK D.
Fluoridation and cancer age-dependence of cancer mortality related to artificial fluoridation.
Fluoride, 1977, 10, 102-125.

ZANZI J., ALOSA J.F., ELLIS K.J., WASWANJA, WALLACH S., COHN S.M.
Long term treatment of osteoporosis with salmon calcitonin, sodium fluoride and calcium.
Communication au 11ème symposium Européen sur les tissus calcifiés,
Elsinore, Danemark, 1975.

ZIEGLER R.
Die fluorid therapie der osteoporose.
Dtsch. Med. Wschr., 1976, 101, 45.

ZIPKIN I., BERNICK J., and MEWCZEL J.
A morphological study of the effect of fluoride on the periodontium of the hydrocortisone treated rat.
J. Amer. Soc. Periodontist., 1965, 3, 111.

ZIPKIN I., and LIKINS R.C.
Absorption of various fluorine compounds from the gastrointestinal tract of the rat.
Amer. J. Physiol. 1957, 191, 549.

ZIPKIN I., McCLURE F.J.
Deposition of fluorine in the bones and teeth of the growing rat.
J. Nutr., 1952, 47, 611-620.

ZIPKIN I., McLURE E.T., and LEE W.A.

Relation of the fluoride content of human bone to its chemical composition.

Arch. Oral. Biol., 1960, 2, 190.

ZIPKIN I., POSNER A.S., and EAMES E.D.

The effect of fluoride on the X-ray diffraction patterns of the apatite of human bone.

Biochim. Biophys. Acta, 1962, 59, 255.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE - CONCEPTION MODERNE DE SA PHYSIOPATHOLOGIE	3
I - DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE	4
1. La mesure de la quantité de tissu osseux	4
2. Les valeurs de référence	5
3. L'ostéopénie sénile physiologique	5
II - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'OSTEOPOROSE PRIMITIVE ET DES OSTEOPOROSES SECONDAIRES	8
1. Physiopathologie de l'ostéoporose primitive	8
2. Physiopathologie des ostéoporoses secondaires	9
CHAPITRE II METABOLISME DU FLUOR	11
I - METABOLISME DU FLUOR	12
1. Apport alimentaire	12
2. Absorption	12
3. Distribution	13
4. Excrétion	15
II - PHARMACOCINETIQUE DU FLUOR	16
1. Travaux personnels	16
2. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature.	16
III - REFULATION DU METABOLISME DU FLUOR ET BALANCE FLUOREE	20
CHAPITRE III EFFETS TOXIQUES DU FLUOR - LES FLUOROSSES	24
I - EFFETS TOXIQUES DU FLUOR	25
A. La toxicité aiguë	25
B. La toxicité chronique	25
1. Toxicité rénale	25
2. Toxicité thyroïdienne	26
3. Toxicité hématologique	26
4. Action sur la reproduction	26
5. Action carcinogénétique et mutagénique	26
II - LES FLUOROSSES OSSEUSES	27
A. Les grands types de fluoroses	27
1. Fluoroses hydrotelluriques	27

2. Fluoroses industrielles	27
3. Fluoroses de voisinage	27
4. Fluoroses au vin	28
5. Fluoroses médicamenteuses	28
B. Aspect clinique des fluoroses	28
1. L'atteinte dentaire	28
2. L'atteinte osseuse	29
C. Aspect radiologique	29
D. Biologie des fluoroses	30
E. Etude anatomique et histologique de l'os au cours des fluoroses	30
1. Aspect macroscopique et propriétés physiques	31
2. Aspect histologique	31
CHAPITRE IV	
ACTION OSSEUSE DU FLUOR	33
I - ACTION DU FLUOR SUR LA SUBSTANCE MINERALE	33
1. Action sur le degré de minéralisation	33
2. Action sur la cristallinité de l'os	33
3. Action sur la composition chimique de la substance osseuse inorganique.	33
4. Action sur la matrice protéique	34
II - ACTION CELLULAIRE DU FLUOR	35
1. Sur la croissance cellulaire en général	35
2. Au niveau des cellules osseuses	35
a. Action sur les ostéoblastes	35
b. Action sur les ostéoclastes	35
c. Action sur les ostéocytes	36
3. Discussion	36
CHAPITRE V	
MATERIEL ET METHODES	38
I - LES MALADES	39
II - LES MODALITES THERAPEUTIQUES	42
III - BILAN PRE ET POST THERAPEUTIQUE	43
SURVEILLANCE SOUS TRAITEMENT	
1. Clinique	43
2. Radiologique	43
3. Biologique	43
4. Absorptiométrie photonique	45
5. Histomorphométrie	45
a. Les biopsies osseuses	45
b. Définition et mesures des paramètres histologiques utilisés	46
1. Le volume trabéculaire osseux	46
2. Les surfaces de résorption	46

3. Le volume ostéoïde	46
4. Les surfaces ostéoïdes	47
5. L'indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes	47
6. La vitesse de calcification	47
7. La surface moyenne de section des lacunes périostéocytaires	47

CHAPITRE VI	
LES RESULTATS	48

I - LES RESULTATS CLINIQUES	49
-----------------------------	----

1. Les effets sur la douleur	49
2. Les modifications de la taille	49
3. La tolérance	52
a. Les troubles digestifs	52
b. Les manifestations articulaires et para- articulaires	52
c. Les autres manifestations	53

II - LES RESULTATS RADIOLOGIQUES	55
----------------------------------	----

1. L'indice radiologique vertébral au départ	55
2. L'évolution de l'indice radiologique vertébral	55
3. Les tassements vertébraux sous traitement	55
a. Résultats globaux	55
b. Résultats selon l'étiologie et le sexe	57

III - LES CORRELATIONS RADIO-CLINIQUES	59
--	----

1. Corrélation entre la douleur et les tassements vertébraux	59
2. Corrélation entre la perte de taille et les nouveaux tassements vertébraux	59
3. Age et nouveaux tassements vertébraux	59
4. Poids et nouveaux tassements vertébraux	59

IV - LES RESULTATS BIOLOGIQUES	63
--------------------------------	----

1. La numération globulaire et la formule sanguine	63
2. La créatininémie	63
3. Les examens phosphocalciques sanguins	63
4. La parathormone	66
5. La fluorémie	66
6. Les examens phosphocalciques urinaires	66
7. La fluorurie	66

V - LE CAMERON	69
----------------	----

VI - LES RESULTATS HISTOLOGIQUES	70
----------------------------------	----

1 - EVOLUTION DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES	70
--	----

1. Le volume trabéculaire osseux	70
2. Les surfaces ostéoïdes	70
3. Le volume ostéoïde	73
4. L'indice d'épaisseur ostéoïde	73
5. Les surfaces de résorption	75
6. La vitesse de calcification	75
7. La surface de section des lacunes périostéocytaires	75

II - DISCUSSION	78
VII - LES CORRELATIONS HISTOLOGIQUES ET CLINIQUES	83
I - HISTOLOGIE ET ETIOLOGIE	83
1. Les ostéoporoses primitives	83
a. Les ostéoporoses à haut niveau de remodelage	83
b. Les ostéoporoses avec vitesse d'apposition ostéoblastique basse	85
c. Les ostéoporoses primitives sans autre perturbation histologique que la diminution du volume trabéculaire osseux	87
2. Les ostéoporoses secondaires	89
II - HISTOLOGIE ET AGE	93
III - HISTOLOGIE ET SEXE	93
1. Le volume trabéculaire osseux	93
2. Les surfaces de résorption	93
3. Les paramètres ostéoïdes	93
4. La vitesse de calcification	95
5. La surface de section des lacunes périostéocytaires	95
VIII - LES CORRELATIONS RADIO HISTOLOGIQUES	96
1. Avant traitement	96
2. Après traitement	96
3. VTO de départ et augmentation de l'indice radiologique vertébral	96
4. Conclusions	96
CHAPITRE VII	
COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE	103
I - Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par 12 mois de traitement par la calcitonine extractive de porc.	104
II - Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans la littérature par le fluorure de sodium seul ou combiné avec du calcium et de la vitamine D.	106
1. La tolérance	106
2. Effets cliniques	109
3. Les résultats radiologiques	110
4. Les résultats biologiques	111
a. Les modifications biologiques sous fluor seul	112
b. Les modifications biologiques sous fluor associé au calcium et à la vitamine D	113
5. La mesure de la quantité de minéral osseux	114
6. Les résultats histologiques	115
CONCLUSIONS	121
BIBLIOGRAPHIE	123

